In memoria unui pediatru pasionat:
Prof. Univ. Dr. Ioan Tansanu

AUTORI

- **Dr. Monica Alexoae**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Alice Azoicăi**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Laura Bozomitu**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Elena Braha**
  Şef lucrări, medic primar genetică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Maricel Burlacu**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Lăcrămioara Butnariu**
  Şef lucrări, medic primar genetică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Diana Carmen Cimpoeşu**
  Profesor Universitar, medic primar medicină de urgenţă, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Medicină de Urgenţă, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Antonela Ciobanu**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Irina Mihaela Ciomaga**
  Asistent universitar, medic specialist Pediatrie, medic specialist medicină de familie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Irina Crişcov**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi

- **Dr. Smaranda Diaconescu**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Ana-Simona Drochioi**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctorand, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Andrada Druică**
  Medic specialist pediatrie, doctorand
- **Dr. Letiţia-Doina Duceac**
  Conferenţiar Universitar, medic primar epidemiologie, doctor in ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii “Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Silvia Dumitraş**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii “Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Laura Florescu**
  Conferenţiar Universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Puericultură, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Otilia-Elena Frăsinariu**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în stiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Cristina Gavrilovici**
  Conferenţiar Universitar, medic primar pediatrie, medic primar deontologie medicală şi bioetică, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Deontologie medicală şi Bioetică, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Nicoleta Gimiga**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Ancuţa Ignat**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Codruţa Iliescu Haliţchi**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Ileana Ioniuc**
  Asistent universitar, medic primar pediatru, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Marius Iordache**
  Medic rezident pediatrie

- **Dr. Anca Ivanov**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Camelia Ivănescu**
  Medic specialist pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Alina-Costina Luca**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, medic specialist cardiologie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Valeriu V. Lupu**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Cristina Mandric**
  Medic primar pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Ingrith Crenguţa Miron**
  Profesor universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Oana Tatiana Miron**
  Medic specialist pneumologie, doctorand, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi
- **Dr. Adriana Mocanu**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Ştefana Maria Moisă**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, medic specialist cardiologie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Mihaela Munteanu**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria” Iaşi
- **Dr. Alina Murgu**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Flavian Costin Naclad**
  Medic rezident pediatrie
- **Dr. Nicolai Nistor**
  Şef lucrări, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi
- **Dr. Claudia Adriana Olaru**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor in ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa”, Iaşi

- **Dr. Carmen Oltean**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii ,,Sf. Maria" Iaşi
- **Dr. Monica Pânzaru**
  Şef lucrări, medic primar genetică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Leonard Perţea**
  Asistent universitar, medic primar pediatru, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Ovidiu Popa**
  Asistent universitar, medic specialist medicină de urgenţă, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina Medicină de Urgenţă, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Roxana Popescu**
  Asistent universitar, medic specialist genetică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Rada Popescu**
  Medic rezident pediatrie, doctorand
- **Dr. Paula Popovici**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Aniela Rugină**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Aurica Rugină**
  Conferenţiar Universitar, medic primar pediatrie, medic specialist alergologie-imunologie clinică, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Cristina Rusu**
  Profesor Universitar, medic primar genetică medicală, medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi
- **Dr. Georgiana Russu**
  Medic primar pediatrie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii ,,Sf. Maria" Iaşi
- **Dr. Radu Russu**
  Medic primar pediatrie, medic specialist nefrologie, doctor în ştiinţe medicale, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii ,,Sf. Maria" Iaşi
- **Dr. Mădălina Schmidt**
  Medic primar hematologie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii ,,Sf. Maria" Iaşi

- **Dr. Bogdan Stana**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în științe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași
- **Dr. Magdalena Stârcea**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în științe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași
- **Dr. Mirabela Subotnicu**
  Medic specialist pediatrie, doctorand
- **Dr. Violeta Ştreangă**
  Asistent universitar, medic primar pediatrie, doctor în științe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași
- **Dr. Oana Teslariu**
  Asistent universitar, medic specialist pediatrie, doctor în științe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași
- **Dr. Laura Mihaela Trandafir**
  Șef lucrări, medic primar pediatrie, medic specialist gastroenterologie, doctor în științe medicale, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

PREFAȚĂ

Am parcurs cu plăcere și interes Cursul de Pediatrie al grupului de autori din Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii, Disciplina de Pediatrie, UMF ”Grigore T. Popa” Iași care, respectând programa analitică actualizată, îndrumă pașii viitorilor medici și viitorilor specialiști într-un domeniu al medicinei încărcat de particularități.

Acest curs actualizează ultima ediție a cursului de pediatrie elaborat, pe profile de specialitate, de colectivele clinicilor conduse de Prof. Dr. A.G. Dimitriu, Prof. Dr. Stela Goția, Prof. Dr. D. Moraru, Prof. Dr. O. Brumaru. Actualul curs cuprinde 16 capitole din patologia pediatrică în care studenții anului cinci și rezidenții în modulele de pediatrie găsesc informațiile esențiale bine documentate, prezentate clar, sistematizat. Sunt expuse elementele principale din: creșterea și dezvoltarea copilului, bolile aparatelor respirator, digestiv, cardiovascular, renal, genetice, afecțiuni ale sistemului limfo-hematopoietic, imunitar, nervos, nutriția și metabolismele, infecții. urgențele pediatrice cu resuscitarea cardio-vasculară, toxicologia și etica în pediatrie.

Capitolul cuprinzând parametrii biologici normali ai diverselor vârste ale copilului este foarte important realizând un instrument de orientare în patologie a tânărului medic în formare prin prezentarea variaţiilor fiziologice individuale care la nou-născut, sugar și copil mic pot fi mult deosebite.

Munca editorială realizată de Dna Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron a coagulat eforturile informaționale ale autorilor într-o manieră modernă, transformând textul din valoare informativă necesară la un examen de student într-un instrument de lucru în practica curentă.

Colectivul actual al Disciplinei de Pediatrie este un pom solid cu multe ramuri roditoare și rădăcini adânci (mai mult de un secol), plantat de marii noștri profesori înaintași: M. Manicatide, I. Nicolau, T. Mărculescu, E. Hurmuzache, Asia Chipail, M. Burdea, N. Trifan, I. Tansanu. Preluarea înțeleaptă a moștenirilor, ceea ce fac colegii mei, autorii acestui curs și continuarea dezvoltării, stă la baza puterii și a progresului.

După mai bine de 40 ani de activitate didactică, înțeleg sacrificiile care se fac pentru fiecare carte, felicit autorii pe care i-am văzut crescând și m-am străduit să le fiu de folos.

PROF. UNIV. DR. STELA GOȚIA

CUPRINS

Prefață
Acronime și abrevieri **XVII**

Capitolul I. CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA COPILULUI **1**
Conf. Univ. Dr. Laura Florescu

Capitolul II. BOLILE APARATULUI RESPIRATOR **15**
II.1. Infecții ale tractului respirator superior **15**
Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină, Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae, Dr. Oana Tatiana Miron
Rinofaringită acută **16**
Faringita acută **20**
Adenoidita **22**
Sinuzita acuta **24**
Otita medie **26**
II.2. Epiglotita acută **29**
Șef. Lucrări Dr. Nicolai Nistor, Asist. Univ. Dr. Irina Mihaela Ciomaga
II.3. Laringita acută **31**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu
II.4. Bronșiolita acută **33**
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
II.5. Pneumonia pneumococică **37**
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
II.6. Pneumonia stafilococică **39**
Șef lucrări Dr. Aurica Rugină, Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
II.7. Bronhopneumonia **44**
Asist. Univ. Dr. Ileana Ioniuc
II.8. Pneumonii virale **49**
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
II.9. Pneumonii atipice **51**
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae, Dr. Oana Tatiana Miron
II.10. Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* **53**
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae, Dr. Oana Tatiana Miron
II.11. Astmul bronșic **55**
Asist. Univ. Dr. Paula Popovici

Capitolul III. BOLILE APARATULUI DIGESTIV **71**
III.1. Gastroenterita acută la copil **71**
Șef lucrări Dr. Smaranda Diaconescu, Asist. Univ. Dr. Claudia Olaru, Șef lucrări Dr. Maria Moisă
III.2. Boala de reflux gastro-esofagian **81**
Șef lucrări Dr. Valeriu V. Lupu, Asist. Univ. Dr. Ancuța Ignat, Asist. Univ. Dr. Gabriela Păduraru

III.3. Ulcerul gastroduodenal **90**
Șef lucrări Dr. Smaranda Diaconescu, Șef lucrări Dr. Ștefana Moisă, Asist. Univ. Dr. Nicoleta Gimiga
III.4. Hepatita cronică la copil **103**
Șef lucrări Dr. Laura Bozomitu
III.5. Insuficiența hepatică acută **116**
Șef lucrări Dr. Laura Bozomitu, Asist. Univ. Dr. Leonard Perțea

Capitolul IV. BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR **119**
IV.1. Defectul septal interatrial **119**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.2. Defectul septal interventricular **122**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.3. Coarctația de aortă **125**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.4. Persistența de canal arterial **128**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.5. Tetralogia Fallot **130**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.6. Pericardita **134**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca, Dr. Georgiana Russu
IV.7. Tamponada cardiacă **137**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.8. Tahicardia paroxistică supraventriculară **138**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.9. Hipertensiunea arterială la copil și adolescent **141**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca
IV.10. Insuficiența cardiacă la nou-născut, sugar și copil **147**
Șef lucrări Dr. Alina Costina Luca

Capitolul V. HEMATOLOGIE ȘI ONCOLOGIE **155**
V.1. Anemia feriprivă **156**
Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov, Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
V.2. Anemia megaloblastică **159**
Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov, Dr. Andrada Druică
V.3. Anemii hemolitice **160**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov
V.4. Anemia aplastică **172**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu
V.5. Trombocitopenii **179**
Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu
V.6. Coagulopatii **184**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu
V.7. Trombofilii **189**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu
V.8. Leucemia acută limfoblastică **192**
Dr. Silvia Dumitraș, Dr. Mirabela Subotnicu
V.9. Leucemia acută mieloidă **203**
Dr. Mădălina Schmidt
V.10. Leucemia mieloidă cronică **208**
Dr. Mădălina Schmidt

V.11. Limfoame **210**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu
V.12. Neuroblastomul **217**
Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu, Dr. Camelia Ivănescu
V.13. Nefroblastomul **219**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
V.14. Tumorile sistemului nervos central **221**
Dr. Antonela Ciobanu
V.15. Histiocitoza Langerhans **225**
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron, Dr. Rada Popescu

Capitolul VI. BOLILE APARATULUI URINAR **231**
VI.1. Infecția de tract urinar **231**
Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea, Dr. Radu Russu
VI.2. Glomerulonefrita acută **238**
Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea, Dr. Mihaela Munteanu
VI.3. Sindromul nefrotic **242**
Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea, Dr. Mihaela Munteanu
VI.4. Insuficiența renală acută **251**
Asist. Univ. Dr. Codruța Iliescu Halițchi
VI.5. Insuficiența renală cronică **260**
Asist. Univ. Dr. Codruța Iliescu Halițchi

Capitolul VII. BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM **279**
VII.1. Rahitismul carențial **279**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Asist. Univ. Dr. Ana-Simona Drochioi
VII.2. Tetania **287**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
VII.3. Malnutriția **290**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir, Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton Păduraru
VII.4. Sindromul de malabsorbție **295**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir, Dr.Maricel Burlacu
VII.5. Fibroza chistică **300**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton Păduraru, Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
VII.6. Boala celiacă **308**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
VII.7. Intoleranța la proteina laptelui de vacă **313**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir, Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
VII.8. Obezitatea **317**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton Păduraru, Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
VII.9. Diabetul zaharat **320**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton Păduraru, Dr. Carmen Oltean, Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir

Capitolul VIII. BOLILE NEUROLOGICE **333**
VIII.1. Convulsiile și epilepsiile copilului **333**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir, Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru

VIII.2. Paraliziile cerebrale **347**
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir, Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu
VIII.3. Hipertensiunea intracraniană **351**
Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Asist. Univ. Dr. Ana-Simona Drochioi

Capitolul IX. IMUNOLOGIE **357**
IX.1. Reumatismul articular acut **357**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu, Asist. Univ. Dr. Bogdan Stana
IX.2. Artrita juvenilă idiopatică **360**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu
IX.3. Vasculite **367**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu
IX.4. Lupusul eritematos sistemic **377**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu, Asist. Univ Dr. Irina Crișcov
IX.5. Dermatomiozita **383**
Șef lucrări Dr. Alina Murgu, Asist. Univ. Dr. Alice Azoicăi
IX.6. Imunodeficiențe primare și secundare **386**
Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină, Asist. Univ. Dr. Ileana Ioniuc
IX.7. Infecția cu HIV **396**
Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină

Capitolul X. TOXICOLOGIE **404**
X.1. Abordarea diagnostică și terapeutică în intoxicațiile acute **404**
Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor, Asist. Univ. Dr. Violeta Știreangă
X.2 Intoxicații acute medicamentoase **407**
Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor
Intoxicația acută cu digitală **407**
Intoxicația acută cu antidepresive triciclice **408**
X.3. Intoxicații acute nemedicamentoase **410**
Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor
Intoxicația acută cu alcool etilic **410**
Intoxicația cu organofosforate **411**
Intoxicația cu monoxid de carbon **412**
Intoxicația cu substanțe caustice **413**
Intoxicația acută cu substanțe methemoglobinizante **413**
Intoxicația cu ciuperci **416**
Intoxicația cu atropină **418**
Intoxicațiile acute cu etnobotanice **418**

Capitolul XI. URGENȚE PEDIATRICE **421**
XI.1. Insuficiența respiratorie acută **421**
Asist. Univ. Dr. Aniela Rugină
XI.2. Sindromul de deshidratare acută **427**
Asist. Univ. Dr. Otilia Elena Frăsinariu, Dr. Cristina Mandric
XI.3. Șocul în pediatrie **435**
Asist. Univ. Dr. Violeta Știreangă
XI.4. Comele **446**
Asist. Univ. Dr. Otilia Elena Frăsinariu

Capitolul XII. RESUSCITAREA CARDIO-PULMONARĂ PEDIATRICĂ **462**
Prof. Univ. Dr. Diana Cimpoeşu, Asist. Univ. Dr. Ovidiu Popa

Capitolul XIII. BOLI GENETICE **485**
XIII.1. Sindromul Down **485**
Şef lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu
XIII.2. Sindromul Turner **486**
Şef lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu
XIII.3. Sindromul Klinefelter **488**
Şef lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu
XIII.4. Sindromul Cri du Chat **490**
Asist. Univ. Dr. Roxana Popescu
XIII.5. Sindromul Wolf Hirschhorn **491**
Asist. Univ. Dr. Roxana Popescu
XIII.6. Sindromul Williams-Beuren **492**
Şef lucrări Dr. Monica Pânzaru
XIII.7. Sindromul velo-cardio-facial **494**
Şef lucrări Dr. Monica Pânzaru
XIII.8. Sindromul Prader Willi **495**
Şef lucrări Dr. Elena Braha
XIII.9. Acondroplazia **497**
Şef lucrări Dr. Elena Braha
XIII.10. Sindromul X fragil **498**
Prof. Univ. Dr. Cristina Rusu

Capitolul XIV. INFECŢIILE NOSOCOMIALE ÎN PEDIATRIE **502**
Conf. Univ. Dr. Letiţia Doina Duceac

Capitolul XV. PRINCIPII DE ETICĂ MEDICALĂ **513**
Conf. Univ. Dr. Cristina Gavrilovici

Capitolul XVI. INTERVALE DE REFERINŢĂ PENTRU TESTELE DE LABORATOR
Dr. Flavian Naclad, Dr. Marius Iordache **527**

Index **543**

Acronime şi Abrevieri

AAN – Anticorpi Antinucleari
AB – Astm Bronșic
ACS – *Acute Chest Syndrome*
ACTH - Hormonul adrenocorticotropic
AD – Atriul Drept
ADB – Anemie Diamond Blackfan
ADN – Acid Dezoxiribonucleic
ADR – Doxorubicina
AEP – Activitate Electrică fără Puls
AF – Anemie Fanconi
AINS – Antiinflamator Non-Steroidian
AJI – Artrita Juvenilă Idiopatică
ALT – Alaninaminotransferază
APC – Proteina C activată
APP – Antecedente Personale Patologice
APTT - Timp de tromboplastină parţială activat
ARA – Antagoniștii receptorilor de Angiotensină
ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome (Sindrom de Detresă Respiratorie Acută)
AS – Atriul Stâng
ASLO – Anticorpi Antistreptolizină O
AST – Aspartataminotransferaza
AT – Antitrombină
ATI – Anestezie și Terapie Intensivă
ATP – Adenozintrifosfat
AVC – Accident Vascular Cerebral
BAV – Bloc Atrioventricular
BC – Boală Celiacă
BCG – Bacil Calmette Guérin
BI – Bilirubină Indirectă
BK – Bacil Koch
BMI – *Body Mass Index* (Indicele Masei Corporale)
BRD – Bloc de Ram Drept
BRGE - Boala de reflux gastro-esofagian
BRS – Bloc de Ram Stâng
CDC – *Center of Disease Control* (Centrul de Control al Bolilor – Statele Unite)
CFTR - proteina *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CIC – Complexe Imune Circulante
CID – Coagulare intravasculară diseminată
CKD – *Chronic Kidney Disease* (Boală renală cronică)
CMV – Citomegalovirus
CO – Monoxid de carbon
CPT – Capacitate pulmonară totală
CRP – Proteina C Reactivă
CT – Computer Tomograf
CV – Capacitate Vitală
DEA – Defibrilator Electric Automat
DS – Derivații Standard
DSA – Defect Septal Atrial
DSV – Defect Septal Ventricular
DTD – Diametrul Telediastolic
ECG – Electrocardiogramă
EEG – Electroencefalogramă
EMG – Electromiogramă
EP – Edem Pulmonar
EPO – Eritropoietină
ESRD – *End Stage Renal Disease* (Boală renală în stadiul final)
FDA – *Food and Drug Agency, USA* (Agenția Medicamentului și a Alimentației din Statele Unite)
FE – Fracție de ejecție
FID – Fosa Iliacă Dreaptă
FISH – Test de hibridare fluorescentă in situ
FO – Fund de ochi
FR – Factor Reumatoid
FSH – Hormon de stimulare foliculară
G – Greutate
GA – Globule Albe
GCS – *Glasgow Coma Scale*

G-CSF – factor stimulator de granulocite
GFR – *Glomerular Filtration Rate* (Rata de filtrare glomerulară)
GM-CSF – factor stimulator de granulocite-macrofage
GSFS - Glomeruloscleroză segmentală și focală
HA – *Height for Age* (Înălțimea pentru Vârstă)
HC – Hepatită Cronică
HD – Hemoragie Digestivă
HDS – Hemoragie Digestivă Superioară
HHC – Hemisuccinat de Hidrocortizon
HHC – Hemisuccinat de Hidrocortizon
HIC – Hipertensiune Intracraniană
HIV – *Human Immunodeficiency Virus* ((Virusul Imunodeficienței Umane)
HLG – Hemoleucogramă
HPFH – Sindrom de persistență a hemoglobinei fetale
HPN – Hemoglobina Paroxistică Nocturnă
HRB – Hiperreactivitate Bronșică
HTA – Hipertensiunea Arterială
HTAP – Hipertensiune Arterială Pulmonară
HVS – Hipertrofia Ventriculului Stâng
I.N. – Indicele de Nutriție
ICC – Insuficiență Cardiacă Cronică
IDP – Imunodeficiențe Primare
IDR – Intradermoreacție
IECA – Inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei
IFM – Ifosfamida
IL – Interleukina
IMC – Indicele Masei Corporale
IPP – Inhibitori de pompă de protoni
IR – Insuficiență Renală
IRA – Insuficiența respiratorie acută
IRA – Insuficiență Renală Acută
IRA – Insuficiență Respiratorie Acută
IRC – Insuficiență Renală Cronică
ITU – Infecția de Tract Urinar
LAL – Leucemia Acută Limfoblastică
LB – Limfocite B
LB – Limfom Burkitt
LCR – Lichid Cefalorahidian
LDH – Lactatdehidrogenaza
LDH – Lactatdehidrogenaza
LES – Lupus Eritematos Sistemic
LH – Hormon luteinizant
LH – Limfom Hodgkin
LMC – Leucemie Mieloidă Cronică
LT – Limfocite T
MBG – Membrana Bazală Glomerulară
MCC – Malformații Congenitale de Cord
ML – Mască laringiană
MPE – Malnutriție Proteino-Energetică
MTP – Metilprednisolon
MU – Milioane Unități
NB – Neuroblastomul
NK – Celule Natural Killers
NL – Nefrita Lupică
ODR – Osteodistrofie Renală
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
ORL – Otorinolaringologie
ORS – *Oral Rehydration Solution* (Soluție de Rehidratare Orală)
PBH – Puncție Biopsie Hepatică
PBR – Puncție Biopsie Renală
PC – Paralizia cerebrală
PC – Perimetrul Cranian
PCA – Persistență de Canal Arterial
PEF – *Peak Expiratory Flow* (Debit Expirator de Vârf)
PG – Prostaglandină
PK – Piruvatkinază
PPD – Tuberculoproteină purificată
PTH – Parathormonul
PTI – Purpura trombocitopenică idiopatică
PVC – Presiune Venoasă Centrală
PVM – Prolaps de Valvă Mitrală
RA – Rezerva Alcalină
RAA – Reumatismul articular acut
RCP – Resuscitarea Cardiopulmonară
RDW – Lărgimea distribuției eritrocitare
RFG – Rata de Filtrare Glomerulară
RGE – Reflux gastro-esofagian
ROT – Reflexe Osteotendinoase

RVU – Reflux Vezico-ureteral
SAFL – Sindrom Anti Fosfolipidic
SAM – *Systolic Anterior Motion* (Mișcare Anterioară Sistolică)
SD – Sindrom Down
SDA – Sindrom de Deshidratare Acută
SDS – Sindrom Shwachman-Diamond
SEI - Sfincterul esofagian inferior
SG – Ser glucozat
SHU – Sindrom Hemolitic și Uremic
SIDA – *Syndrome d'Immunodéficience Acquise* (Sindromul Imunodeficienței Umane Dobândite)
SIRS - Sindromul Răspunsului Inflamator Sistemic
SIV – Sept Interventricular
SK – Sindrom Klinefelter
SMX – Sulfametoxazol
SN – Sindrom Nefrotic
SNC – Sistemul Nervos Central
SPW – Sindrom Prader – Willi
SRO – Soluție de Rehidratare Orală
SRSA – Substanță lent reactivă în anafilaxie
ST – Sindrom Turner
STH – Hormon Somatotrop
SVA – Stenoză Aortică Supravalvulară
SVCF – Sindrom Velo-cardio-facial
SWB - Sindromul Williams-Beuren
T – Talie
TA – Tensiunea Arterială
TAD – Tensiune Arterială Diastolică
TAS – Tensiune Arterială Sistolică
TBC – Tuberculoză
TC – Tamponada Cardiacă
TI – Terapie Intensivă
TMP – Trimetoprim
TNF – Factor de Necroză Tumorală
TP – Timp Protrombină
TPSV – Tahicardie Paroxistică Supraventriculară
TW – Tumoră Wilms
U – Unități
UD – Ulcer Duodenal
UFC – Unități Formatoare de Colonii
UG – Ulcer Gastric
UI – Unități Internaționale
UIV – Urografie intravenoasă
UNICEF - *United Nations Children's Emergency Fund* - Fondul Internațional pentru Urgențe ale Copiilor al Națiunilor Unite
VCI – Vena Cavă Inferioară
VCR – Vincristina
VCS – Vena cavă superioară
VD – Ventricul Drept
VEM – Volum Eritrocitar Mediu
VEMS – Volum (debit) expirator maxim pe secundă
VHB – Virusul Hepatitic B
VHC – Virusul Hepatitic C
VHD – Virusul Hepatitic D
VIP - Peptidul vasoactiv intestinal
VP-16 – Etoposid
VS – Ventricul Stâng
VSH – Viteza de Sedimentare a Hematiilor
VSR – Virusul Respirator Sincițial
WA – *Weight for Age* (Greutatea pentru Vârstă)
WH – *Weight for Height* (Greutatea pentru Talie)

Capitolul I

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA COPILULUI

Conf. Univ. Dr. Laura Florescu

Creşterea şi dezvoltarea, cele mai importante fenomene ale copilăriei, se desfăşoară concomitent, dar fiecare cu un ritm propriu.

Creşterea şi dezvoltarea cuprind:

- mecanismul creşterii şi dezvoltării;
- legile creşterii;
- factorii care influenţează creşterea.

MECANISMUL CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII

Procesul creşterii şi dezvoltării reprezintă o acţiune dinamică care începe în momentul concepţiei produsului uman şi durează până la maturitate.

Dezvoltarea = modificarea organelor şi aparatelor în vederea atingerii funcţionalităţii optime.

Creşterea = mărirea cantitativă a celulelor, ţesuturilor şi organelor.

Creşterea are două componente:

- creşterea cantitativă (hiperplazie şi hipertrofie celulară);
- creşterea calitativă (diferenţiere celulară).

LEGILE CREȘTERII

Creşterea organismului se desfăşoară conform următoarelor legi:

a) **legea alternanţei** – creşterea şi dezvoltarea nu se fac simultan în aceleaşi proporţii în întreg organismul, segmentele corpului nu cresc toate în acelaşi timp, ci alternativ (ex: membrele superioare nu cresc în acelaşi timp cu cele inferioare);
b) **legea proporţiilor** – fiecare perioadă a copilăriei are un anumit ritm de creştere (mai accelerat în primii doi ani de viaţă, scade ulterior, se accentuează prepubertar şi scade din nou la stabilirea maturităţii sexuale);
c) **legea creşterii inegale** – creşterea şi dezvoltarea nu se fac în aceleaşi proporţii, fiecare segment al corpului are propriul său ritm de creştere;
d) **legea antagonismului morfologic şi ponderal** – pe durata perioadei de creştere acumulativă, diferenţierea este redusă şi invers.

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ CREȘTEREA

Creşterea şi dezvoltarea copilului sunt influenţate de factori exogeni, endogeni şi patologici, care acţionează prin mecanisme complexe.

Factorii exogeni ce au rolul de a influenţa creşterea sunt numeroşi, de obicei asociaţi fiind dificilă diferenţierea acţiunii fiecăruia dintre ei.

Cei mai importanţi factori exogeni sunt: alimentaţia, mediul geografic, factorii socio-economici, factorii afectiv-educativi, exerciţiile fizice, noxele chimice şi radiaţiile, factorii culturali.

Alimentaţia îşi exercită influenţa asupra creşterii chiar din viaţa intrauterină, deoarece o alimentaţie deficitară a femeii gravide determină naşterea unor copii cu greutate mică. Alimentaţia postnatală trebuie să asigure toate elementele nutritive plastice, energetice şi biocatalizatoare corespunzătoare perioadelor de vârstă.

Carenţa alimentară afectează în primul rând creşterea ponderală.

Supraalimentaţia precoce favorizează dezvoltarea obezităţii prin hipertrofia şi hiperplazia adipocitelor.

Mediul geografic influenţează creşterea prin condiţiile de microclimat: aer, soare, lumină, temperatură, umiditate, presiune atmosferică, raze ultraviolete. Efectele lor sunt mai importante în primii 5 ani de viaţă.

Factorii socio-economici care influenţează creşterea staturo-ponderală sunt: condiţiile sanitare, morbiditatea infecţioasă şi parazitară, locuinţa, profesia părinţilor, dinamica socială, situaţia financiară, stress-ul. Stress-ul psihic provocat de mediul ambiant nefavorabil, influenţează negativ procesul creşterii ajungându-se până la starea de "nanism psiho-social".

Factorii afectiv-educativi influenţează dezvoltarea psiho-intelectuală a copilului. Micro-climatul social favorabil are cea mai mare importanţă în primii trei ani de viaţă.

Familia are rolul major de a modela calităţile copilului şi de a pune în valoare calităţile sale fizice şi psihice, iar carenţa afectivă îşi pune o amprentă importantă în dezvoltarea copilului prin limitarea posibilităţilor sale de adaptare socială.

Exerciţiile fizice aplicate din primul an de viaţă, la început sub forma masajelor apoi a gimnasticii pentru sugar favorizează dezvoltarea somatică şi motorie a copilului. Ulterior practicarea unui sport adaptat posibilităţilor copilului are un rol favorabil de stimulare a creşterii şi dezvoltării.

Noxele chimice, radiaţiile, diverse traumatisme pot influenţa negativ creşterea şi dezvoltarea.

Factorii culturali pot avea efecte limitative în dezvoltarea copilului.

Factorii endogeni cuprind:

- factorii genetici;
- factorii hormonali.

Factorii genetici sunt responsabili de caracterele constituţionale, individuale ale produsului de concepţie şi de dinamica creşterii până la maturizare, după tipul morfologic familial. Factorii ce acţionează ulterior pot devia într-un mod mai mult sau mai puţin reversibil, creşterea şi dezvoltarea hotărâtă genetic.

Factorii hormonali intervin atât prenatal cât şi postnatal.

Hipofiza intervine în creştere prin hormonul somatotrop (STH). Acesta produce proliferarea condrocitelor în cartilajul seriat şi creşterea în lungime a oaselor.

Tiroida intervine în dezvoltarea creierului, în creşterea dinţilor şi în termogeneză. Prin intermediul tiroxinei produce hipertrofia condrocitelor în cartilajul de creştere al osului şi mineralizarea scheletului.

Glandele suprarenale intervin în creştere prin hormonii glucocorticoizi şi mineralocorticoizi.

Hormonii glucocorticoizi inhibă creşterea şi activează catabolismul proteinelor.

Hormonii mineralocorticoizi stimulează sinteza de ADN şi reabsorbţia tubulară de sodiu şi apă.

Timusul participă la sistemele de apărare specifică antiinfecţioasă având rol de maturare a limfocitelor T, timodependente.

Pancreasul endocrin influenţează creşterea prin insulină, un hormon anabolizant şi glucagon, un hormon catabolizant.

Paratiroidele prin intermediul parathormonului intervin în homeostazia calciului şi în calcifierea scheletului.

Glandele sexuale acţionează prin intermediul hormonilor androgeni, cu efect anabolic şi estrogeni, care stimulează mai puţin creşterea, dar exercită un efect important în calcifierea cartilajului de creştere.

Factorii patologici. Creşterea şi dezvoltarea pot fi influenţate de o serie de factori patologici cum ar fi:

- endocrinopatii infantile: mixedem, nanism hipofizar;
- factori care acţionează asupra gravidei:
    - infecţii acute sau cronice (lues, malarie);
    - intoxicaţii cronice (alcoolism, tabagism, saturnism);
    - tulburări de nutriţie (subalimentaţie);
- factori care acţionează asupra copilului:
    - tulburări cronice de nutriţie şi digestie;
    - afecţiuni ale SNC;
    - boli congenitale de cord;
    - boli congenitale renale;
    - anomalii cromosomiale;
    - afecţiuni viscerale cu evoluţie prelungită (fibroza chistică).

CRITERIILE PENTRU APRECIEREA CREȘTERII

Creşterea şi dezvoltarea normală a sugarului şi copilului se apreciază prin monitorizarea:

- creşterii ponderale;
- creşterii staturale;
- perimetrului cranian;
- unor indici (indice ponderal, indice de nutriţie, indice de masă corporală).

DATELE ANTROPOMETRICE

1. Greutatea (G)

Se determină la sugar cu ajutorul cântarului special pentru această grupă de vârstă, în acelaşi moment al zilei, la aproximativ 2 ore după ultimul prânz.

Greutatea la naştere (Gn) variază între între 2500 – 4500g, media fiind de 3000g la nou născutul la termen.

Copiii cu Gn sub 2500 g se numesc copii cu greutate mică la naştere.

În primul an de viaţă sporul ponderal lunar recomandat este:

- lunile I, II, III, IV – 750g/lună = 3000g;
- lunile V, VI, VII, VIII – 500g/lună = 2000g;
- lunile IX, X, XI, XII – 250g/lună = 1000g.

Se admit variaţii în plus sau în minus de 100 g.

Greutatea la 1 an = 9000g.

Între 1-2 ani creşte cu aproximativ 250g/lună.

Greutatea la 2 ani = 12 kg.

După vârsta de 1 an se foloseşte următoarea formulă:

G = 2xV + 9 Kg (V = vârsta în ani)

2. Talia (T)

Reprezintă distanţa de la vertex la plante. Se determină la sugar cu ajutorul pediometrului, iar după vârsta de 1 an cu antropometrul.

Dintre cele două date antropometrice, G şi T, creşterea staturală este parametrul care reflectă cel mai fidel vârsta în perioada de sugar.

T la nou născut (Tn) = 50 cm cu variaţii între 47-55 cm.

După naştere sugarul creşte în talie astfel:

- luna I – 4 cm;
- luna II, III – 3 cm/lună; $\Rightarrow$ **1 an T = 70-72 cm**
- luna IV – 2 cm;
- Luna V – XII – 1 cm/lună

sau:

0 –3 luni – 3 cm/lună;
4 – 6 luni – 2 cm/lună;
7 – 12 luni – 1 cm/lună.

Între 1-2 ani creşte cu aproximativ 1 cm/lună

$\Rightarrow$ **la 2 ani T = 80-82 cm.**

Peste 2 ani T se calculează cu ajutorul formulei:

T = 5xV + 80 (V=vârsta în ani)

3. Perimetrul cranian (PC)

Se măsoară cu banda metrică, de la nivelul regiunii occipitale până la glabelă, trecând peste regiunile parietale şi temporale astfel încât să obţinem circumferinţa maximă.

La nou născut (PCn) = 35 cm; la 1 an = 45 cm

Pentru aprecierea creşterii corespunzătoare a PC în cursul primului an de viaţă se foloseşte formula:

PC = T/2 + 10 (± 2)

4. Perimetrul mediu al brațului

Se măsoară cu banda metrică, la nivelul braţului, circumferenţial, la mijlocul distanţei dintre acromion şi vârful olecranului.

O valoare mai mică sau egală cu 13 cm este un indicator al malnutriţiei proteino-energetice la copilul mic.

5. **Indicele ponderal** (I.P.) reprezintă raportul dintre greutatea reală (Gr) şi greutatea ideală (Gi) a unui copil de aceeaşi vârstă.
   I.P. = G reală/G ideală (a unui copil de aceeaşi vârstă)
   Când I.P. este > 1,10 – copil paratrofic
   Când I.P. este cuprins între 0,90 – 1,10 – copil eutrofic
   Când I.P. este < 0,90 - copil distrofic:
   0,89 – 0,76 – malnutriţie proteino-energetică (MPE) gr.I
   0,75 – 0,61 – MPE gr II
   ≤ 0,60 - MPE gr. III

6. **Indicele de nutriţie** (I.N.) este un alt parametru care permite aprecierea stării de nutriţie a copilului:
   I.N. = G reală/G ideală pentru talie:
   0,90 – 1,10 – copil eutofic;
   0,89 – 0,81 – MPE gr. I;
   0,80 – 0,71 – MPE gr. II;
   ≤ 0,70 – MPE gr. III.
   Valoarea greutăţii ideale pentru talie se obţine de pe curbele de creştere.

7. **Indicele masei corporale - IMC** (body mass index = BMI) este raportul dintre G (kg) şi T^2 (m^2): **BMI = 100 x G (kg) / T^2 (m)**
   Valori normale BMI:
   nou-născut = 13; la 1 an = 18; la 6 ani = 15.

Evaluarea creşterii reflectă cel mai bine starea de sănătate şi de nutriţie a copilului.

Perturbările apărute, în special în primii ani de viaţă, atât în starea de sănătate, cât şi în nutriţie, indiferent de etiologia lor, afectează invariabil creşterea copilului şi au impact pe termen lung. Problemele de sănătate şi de nutriţie în copilărie sunt rezultatul acţiunii unui număr mare de factori, fie legaţi de aportul inadecvat de nutrienţi, fie de infecţiile severe şi repetate, fie de combinarea acestora, mai ales în populaţiile defavorizate. Aceşti factori sunt strâns legaţi de

standardul general de viaţă şi de posibilităţile populaţiei de a-şi acoperi nevoile de bază, legate de hrană, adăpost şi îngrijiri de sănătate.

Există trei indicatori antropometrici recomandaţi de OMS întrucât oferă o descriere comprehensivă a statusului creşterii: greutatea pentru talie, talia pentru vârstă şi greutatea pentru vârstă.

Toţi aceşti indicatori pot fi apreciaţi prin scorul Z, procentajul medianei sau percentile. Evaluarea cea mai precisă se face cu ***scorul Z,*** care ***exprimă valoarea antropometrică, în număr de deviaţii standard inferioare sau superioare valorii mediane de referinţă.***

Formula sa de calcul este următoarea:

$$\frac{\textit{valoarea observată-valoarea mediană a populaţiei de referinţă}}{\textit{valoarea deviaţiei standard a populaţiei de referinţă}}$$

Interpretarea rezultatelor în funcţie de scorul Z prezintă următoarele avantaje:

- Scara de scor Z este liniară şi, de aceea, un interval de scoruri Z prezintă o diferenţă fixă în înălţime sau în greutate pentru toţi copiii de aceeaşi vârstă. Scorurile Z prezintă, la toate vârstele, o aceeaşi relaţie statistică faţă de distribuţia de referinţă din jurul medianei, ceea ce face comparabile rezultatele, indiferent de grupa de vârstă şi de tipul indicatorului.
- Scorurile Z sunt independente de sex, permiţând astfel evaluarea statusului de creştere a copiilor combinând sexul şi grupele de vârstă.
- Scorul Z poate fi folosit într-o prelucrare statistică sumară de medii şi deviaţii standard.

Greutatea pentru talie (WH – weight for height)

WH ***compară greutatea copilului analizat cu greutatea unui copil de aceeaşi înălţime din populaţia de referinţă.*** Ea reflectă proporţia corporală şi armonia creşterii, fiind sensibilă mai ales la perturbările acute. O **greutate mică pentru talie (wasting)** indică, în majoritatea cazurilor, un proces recent şi sever de pierdere în greutate, asociat unei „înfometări acute" şi/sau unor boli severe, deseori într-un context economic precar. Mai rar, poate fi şi rezultatul unor condiţii cronice nefavorabile, fără o privare alimentară importantă.

Greutatea mare pentru talie („supragreutatea"/overweight) poate fi considerată un factor predictiv pentru obezitate, pentru că majoritatea copiilor cu greutate mare pentru înălţime sunt obezi.

Talia pentru vârstă (HA – Height for Age)

HA compară talia copilului analizat cu talia de referinţă pentru vârsta respectivă şi reflectă creşterea lineară. Talia mică pentru vârstă (stunting) indică o încetinire a ritmului de creştere, semnificând, la nivel individual, incapacitatea de a atinge un status nutriţional normal şi eşecul creşterii pe termen lung. La nivel populaţional, indicatorul se asociază cu condiţii socio-economic precare sau cu expunerea de durată la factori de risc (îmbolnăviri, practici alimentare inadecvate).

Greutatea pentru vârstă (WA – weight for age)

WA compară greutatea copilului analizat cu greutatea de referinţă pentru vârsta respectivă,
fiind practic o sinteză între creşterea lineară şi armonia corpului. Acest indicator identifică subiecţii care prezintă un regres sau o curbă ponderală stagnantă ori lent ascendentă, condiţionată, în general, de o raţie alimentară inadecvată, de boli care limitează absorbţia şi utilizarea alimentelor sau de greşeli alimentare sistematice.

Parametrii antropometrici obţinuţi la un copil vor fi comparaţi cu cei ai altor copii sănătoşi, din graficele/curbele de creştere standardizate.

Acestea sunt curbe „Gaussiene" şi curbe dinamice, derivate matematic, denumite „percentile" sau deviaţii standard (în raport cu formula utilizată) (fig. 1, fig. 2, fig. 3, fig . 4, fig. 5, fig. 6).

Pe curba „Gaussiană" valorile greutăţii, ale taliei şi ale perimetrului cranian, la o vârstă dată se prezintă astfel:

- Valoarea medie se află în vârf, valorile minus pe ramura ascendentă, valorile plus pe ramura descendentă.
- Valorile normale = ± 2 D.S. (deviaţii standard)
    - 1 D.S. include 66,6%;
    - 2 D.S. include 95%;
    - 3 D.S. include 99,7%.
    - Percentilele indică poziţia unei măsurători într-o serie tipică de 100.
- Percentilul „10" = copilul este mai mare decât 9% dintre copiii de aceeaşi vârstă şi sex;
- Percentilul „50" = un număr egal de copii sunt mai mici decât cel măsurat.
- Percentilul „1" = - 3 D.S. Percentilul „84" = + 1 D.S.
- Percentilul „3" = - 2 D.S. Percentilul „97" = + 2 D.S.
- Percentilul „16" = - 1 D.S. Percentilul „99" = + 3 D.S.

Compararea datelor obţinute la copil cu graficele permit evaluarea caracterului creşterii:

- regulată – dacă se situează constant pe aceeaşi curbă (percentil);
- neregulată – cu perioade de încetinire şi accelerare.

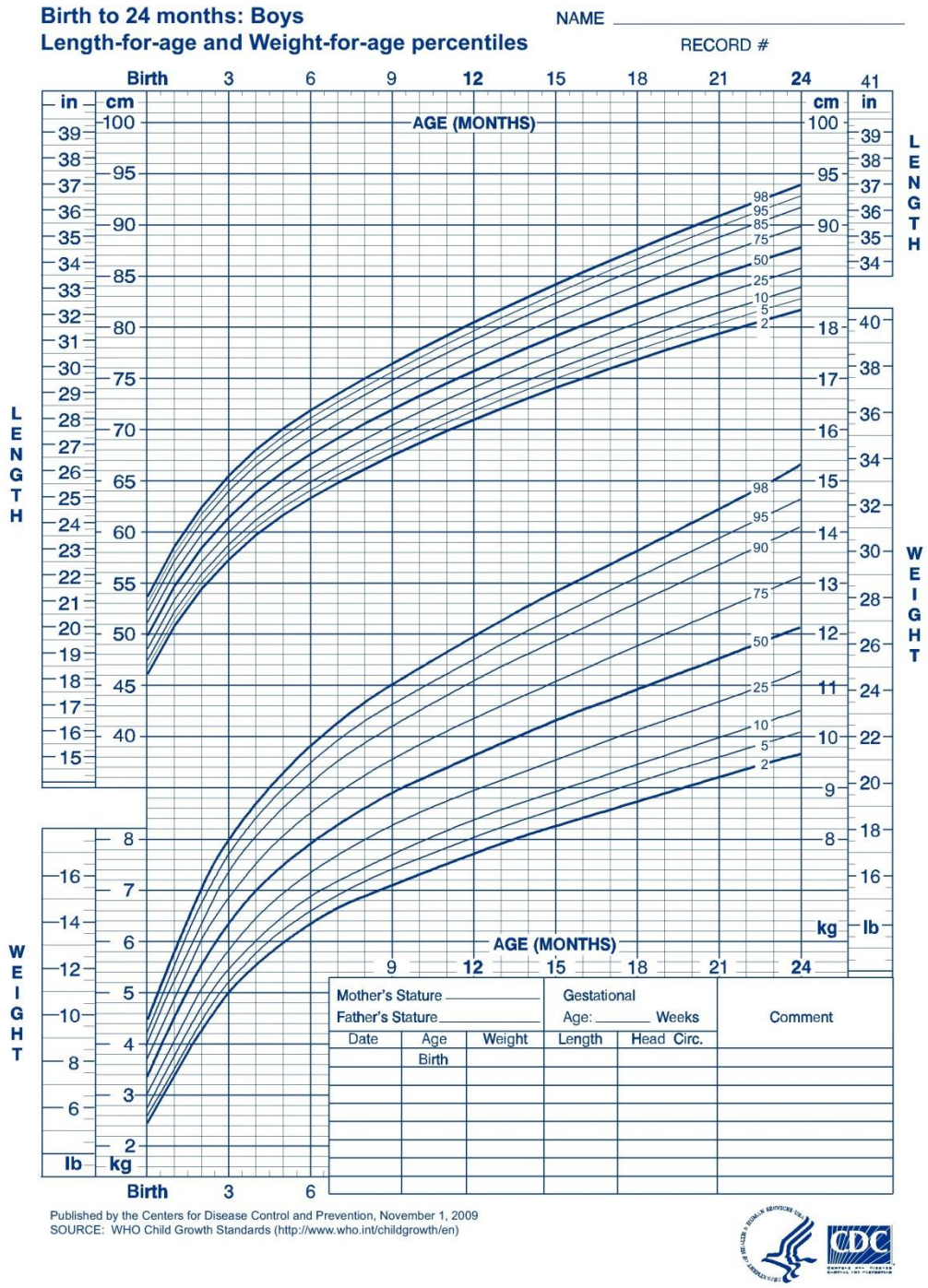


Fig. 1.1. Băieți: de la naștere până la vârsta de 24 luni
Percentilele Talie pentru vârstă și Greutate pentru vârstă
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

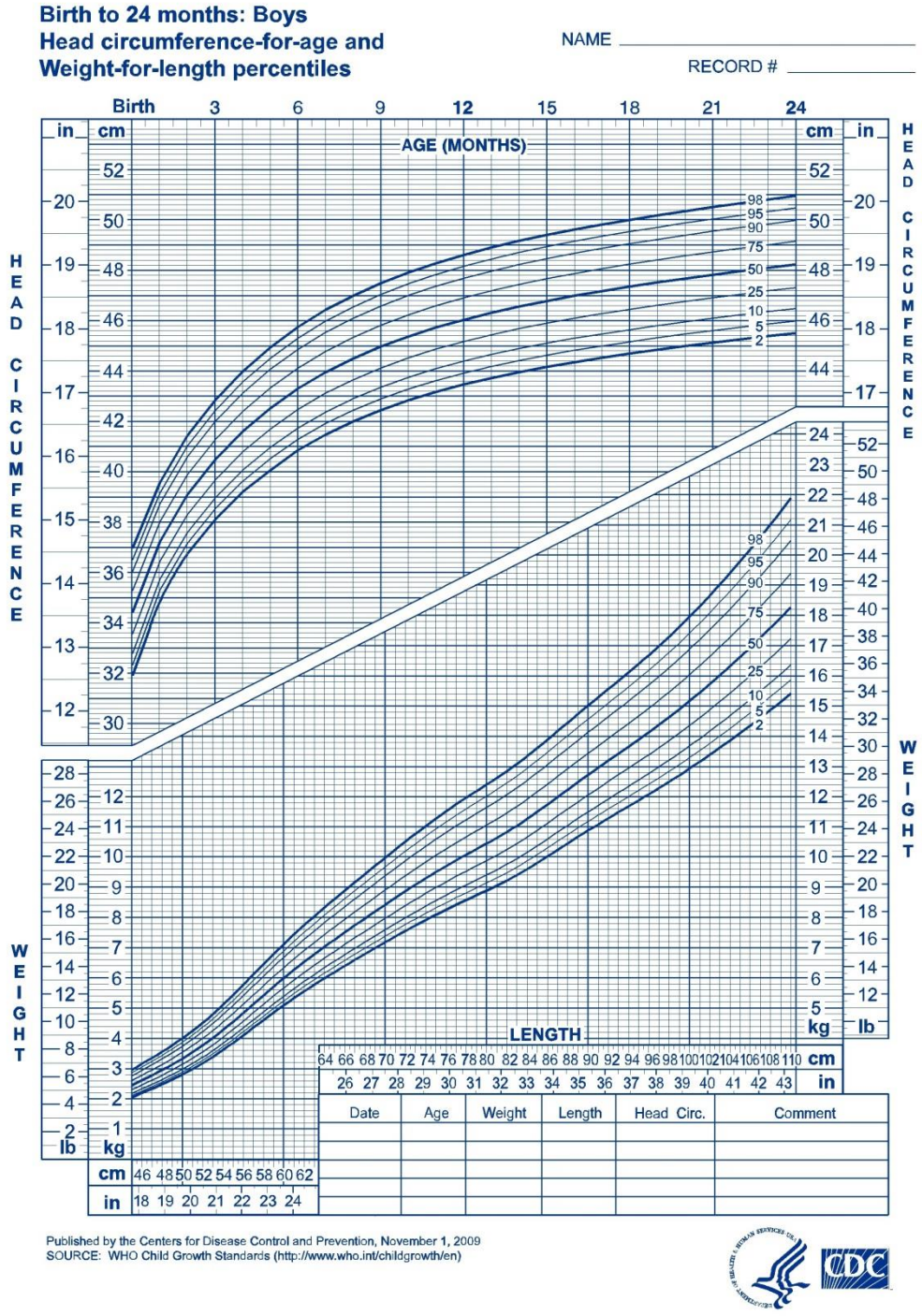


Fig. 1.2. Băieți: de la naștere până la vârsta de 24 luni
Percentilele PC pentru vârstă și Greutate pentru Talie
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

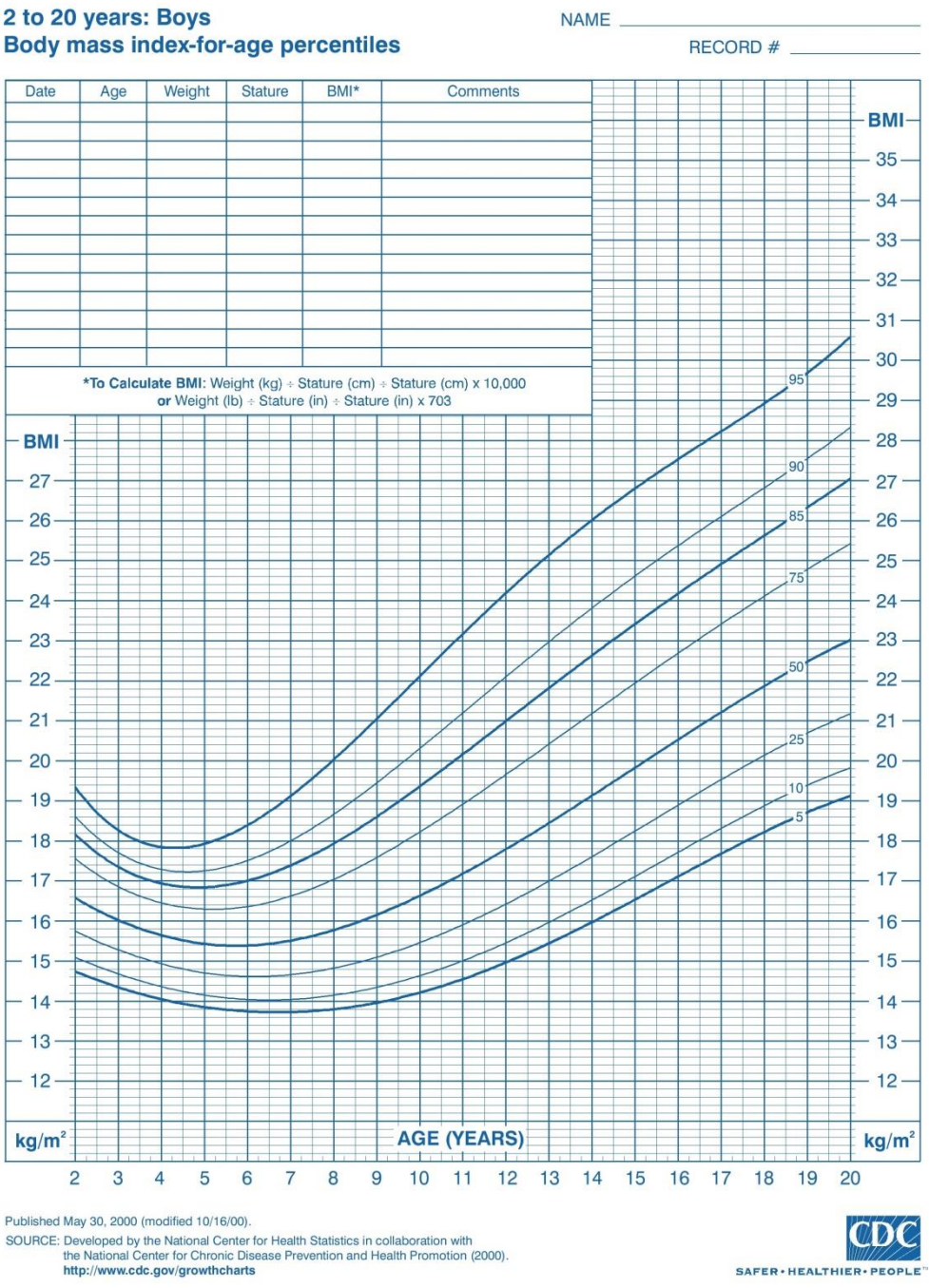


Fig. 1.3. Băieți: de la vârsta de 2 ani până la 20 ani
Percentilele IMC pentru vârstă
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

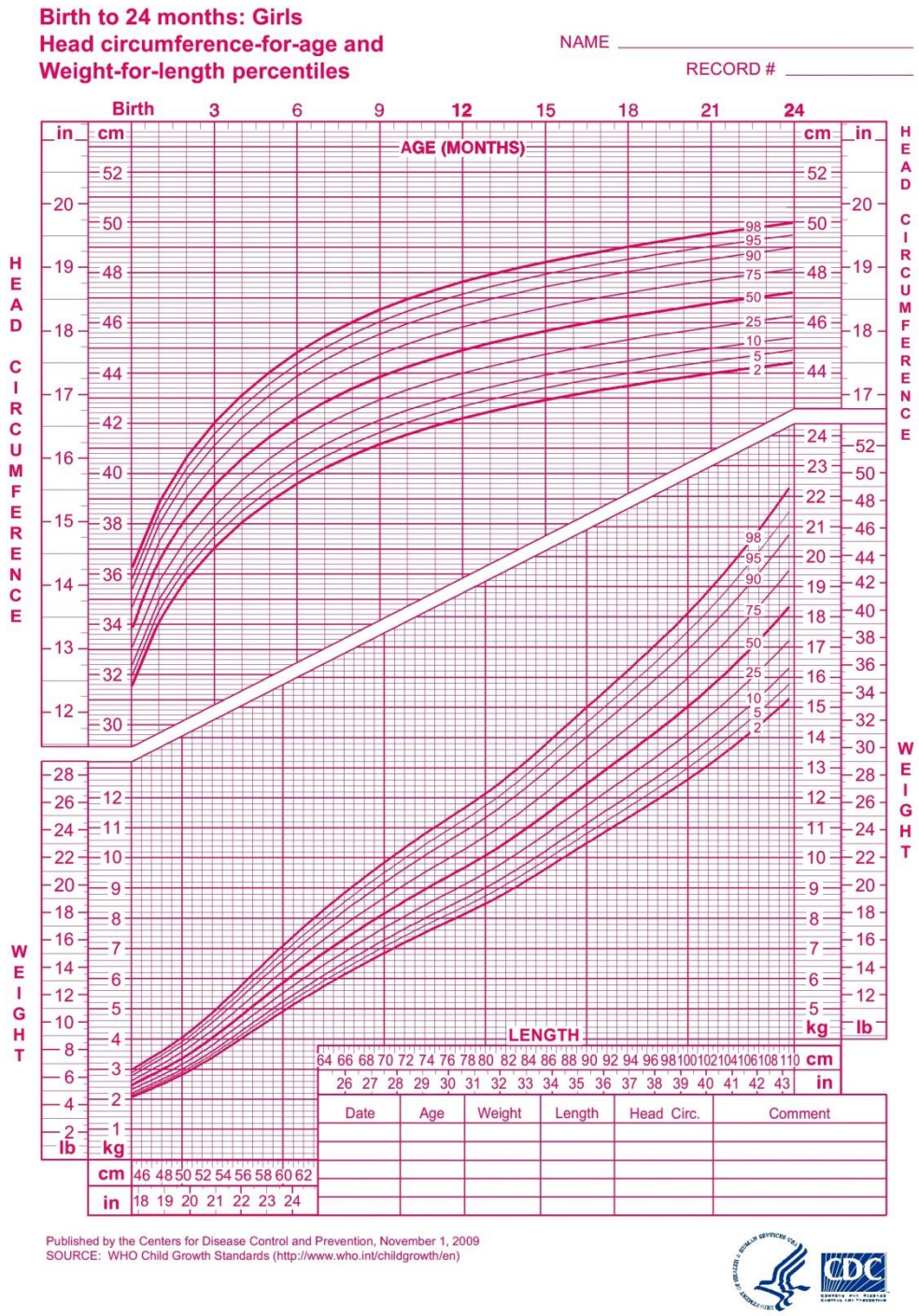


Fig. 1.4. Fete: de la naștere până la vârsta de 24 luni
Percentilele PC pentru vârstă și Greutate pentru Talie
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

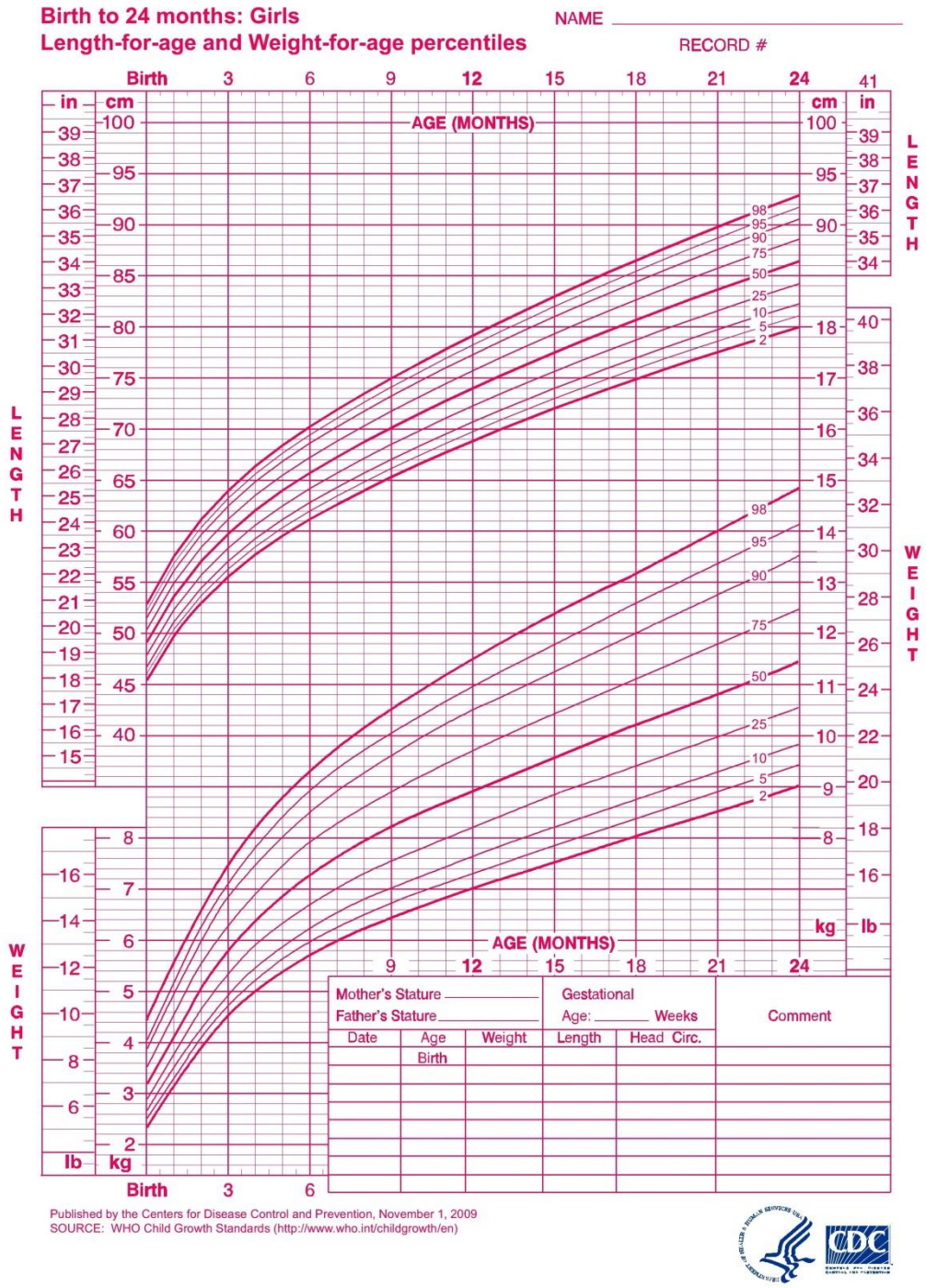


Fig. 1.5. Fete: de la naștere până la vârsta de 24 luni
Percentilele Talie pentru vârstă și Greutate pentru vârstă
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

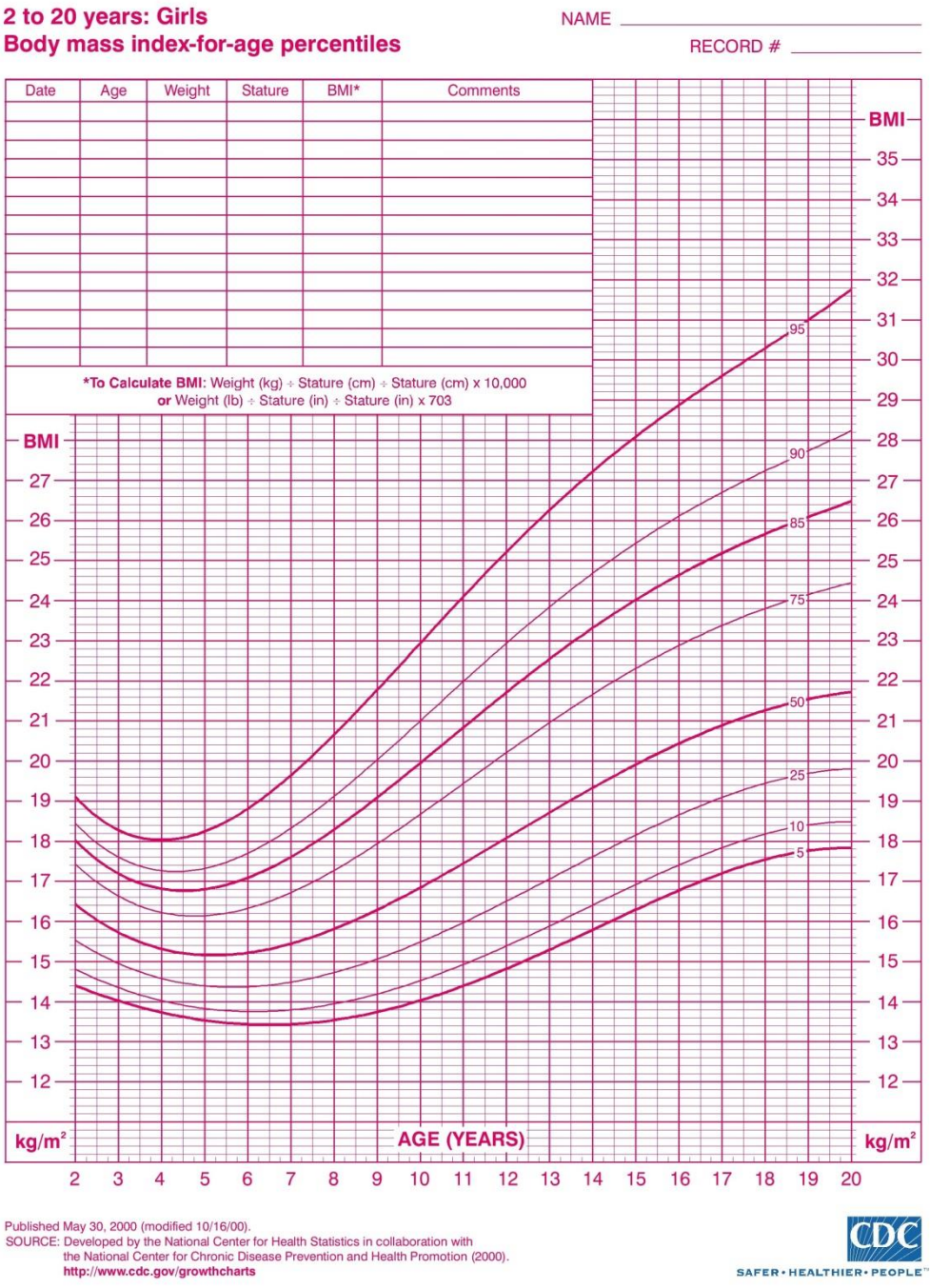


Fig. 1.6. Fete: de la vârsta de 2 ani până la 20 ani
Percentilele IMC pentru vârstă
(preluată după Organizația Mondială a Sănătății – Standarde de creștere la copil - 2009)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013; 382: 452-77.
2. Ciofu E.P., Ciofu C., *Esenţialul în pediatrie,* Ed. Amaltea, Buc. 2002.
3. Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Wurzbacher K et al. Genetic factors in physical growth and development and their relationship to subsequent health outcomes. *Am J Hum Biol*. 2007 Sep-Oct; 19(5):684-91.
4. Evans JL. Myers RG, IIfeld EM. *Early Childhood Counts: a program guide early childhood care for development*. (2000) Washington DC: The World Bank
5. Florescu L, Bălănică G., *Puericultură – Elemente practice*, Ed. ”Gr. T. Popa”, Iași, 2012
6. Florescu L, Mîndru D, Temneanu O. *Perimetrul mediu al brațului – indicator în aprecierea malnutriției la sugar*. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – Ediția a XXVI-a, Iași, 23 - 25 mai 2013.
7. Florescu L, *Puericultură*, Ed. ”Gr. T. Popa”, Iași, 2008.
8. Grantham-McGregor S. Cheung YB, Cueto S. Glewwe P, Richter L, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007 369: 60-70.
9. Kanshik B, *Concept of Human Physical Growth and Development*, 2007, cap.5: 2-4.
10. Kliegman M. Robert et al. *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition*, edited by Saunders, copyright 2016, an imprint of Elsevier Inc.
11. Lake A. Early childhood development-global action is overdue. *Lancet* 2007; 378: 1277-1278.
12. Peru D. Factors Affecting Early Childhood Growth and Development: Golden 1000 days, *Journal of Advanced Practices in Nursing*. 2015 1:101: 1-7.
13. UNICEF – Reprezentanţa în România Statusul nutriţional al copiilor în vârstă de până la 5 ani: România – 2005. Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului prof. dr. „Alfred Rusescu”, Bucureşti: MarLink, 2006:12, 51-52.
14. Vaida N. A Study on Various Factors Affecting Growth During the First Two Years of Life, *European Scientific Journal*, December edition vol.8, No.29, 16-37.
15. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 145-157.
16. WHO Child Growth Standards and the Identification of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children. A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children’s Fund. Geneva: World Health Organization, 2009. Available: *http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789241598163/en/*.
17. World Health Organization, Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006. Available: *http://www.who.int/childgrowth/standards /technical_report/en/*. Accessed February 3, 2015.

Capitolul II

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

Aurica Rugină, Alina Murgu, Nicolai Nistor, Monica Alexoae, Ileana Ioniuc, Irina Mihaela Ciomaga, Paula Popovici, Oana Tatiana Miron

II.I. INFECȚII ALE TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR

Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
Dr. Oana Tatiana Miron

În infecțiile respiratorii acute ale copilului, același agent viral poate determina o multitudine de forme clinice, în funcție de particularitățile organismului gazdă: vârstă, sex, teren atopic, stare de nutriție, status imunologic. Același virus poate determina, într-o familie, rinofaringită sau bronșiolită acută la sugar, laringotraheobronșită acută la copilul preșcolar, faringită acută la școlar, guturai la adult etc.

Există variații sezoniere ale prevalenței diverselor viroze: virusul respirator sincițial (VSR) are un vârf de incidență în ianuarie - martie și mai – noiembrie, virusul paragripal 1 în aprilie, iulie - noiembrie și ianuarie, rinovirusurile și virusurile paragripale 2 și 3 - în tot cursul anului.

Severitatea tabloului clinic este în relație directă cu agresivitatea tulpinii virale, segmentul anatomic afectat și particularitățile imunologice ale organismului gazdă. Tabloul clinic de insuficienţă respiratorie acută apare mai frecvent la sugarul cu vârsta sub 4 luni în orice tip de infecție virală.

Numărul normal de respirații la copil diferă cu vârsta. ***La nou-născut,*** respiraţia este de tip abdominal, ritmul este neregulat, cu frecvenţă respiratorie de 50-60 respiraţii/minut la nou-născutul prematur şi 40-45 respiraţii/minut la nou-născutul la termen. ***La sugar,*** respiraţia este toraco-abdominală, ritmul este regulat, cu frecvenţă respiratorie de 30-35 respiraţii/minut; după vârsta de 6 luni apare respiraţia spontană pe gură. ***La copilul cu vârsta peste 2 ani,*** respiraţia este identică cu a adultului, cu frecvenţă respiratorie de 25-30 respiraţii/minut la grupa de vârstă 2-5 ani, 20 respiraţii/minut la grupa de vârstă 5-10 ani şi 16 respiraţii/minut la vârsta de 15 ani.

Clasificarea infecțiilor respiratorii acute funcție de topografie are utilitate practică, deși inflamația nu se limitează niciodata doar la o anumită structură anatomică și afectarea căilor respiratorii superioare și inferioare se produce adesea, concomitent sau succesiv. Convențional, infecțiile respiratorii se împart în:

- Infecţii respiratorii acute superioare (afectează tractul respirator până la nivelul laringelui): rinofaringita acută (guturaiul comun), faringita acută, adenoidita acută, sinuzita acută, otita medie acută.
- Infecţii respiratorii acute inferioare: laringotraheobronşita acută, bronșita acută, bronșiolita acută, pneumonia.

RINOFARINGITA ACUTĂ

Rinofaringita acută este mai frecventă la sugar și copilul mic, categorie de vârstă la care mucoasa nazală și cea faringiană reacționează concomitent la infecție. La vârste mai mari, infecția se manifestă sub formă de rinită sau faringită.

Definiție

Rinofaringita acută este inflamaţia acută concomitentă a mucoasei nazale şi faringiene. Este cea mai frecventă infecţie a sugarului și copilului mic până la vârsta de 2 ani, mai ales în sezonul rece. După această vârstă, diferențierea mucoasei respiratorii face ca procesul inflamator să fie mai bine localizat.

Importanța rinofaringitei acute ca entitate clinică este legată de complicațiile care pot surveni în evoluție.

Etiologie

Etiologia rinofaringitei acute este dominată de ***virusuri*** (90% din cazuri). Din cele peste 200 de virusuri serologic distincte, principalii agenţi etiologici sunt: rinovirusurile (1/3 din cazuri), coronavirusurile (10% din cazuri), adenovirusurile (tip 1, 2, 3), mixovirusurile (în special VSR, virusurile paragripale şi gripale), virusul Coxsackie A, virusul ECHO 20. Copiii contractează în medie 4-6 infecţii/an, susceptibilitatea maximă fiind în primii 2 ani de viaţă.

Bacteriile sunt rar implicate în stadiul inițial, dar se pot grefa secundar pe terenul pregătit de virusuri în 15-20% cazuri (ex.: stafilococ la nou-născut, pneumococ, streptococ β hemolitic, *Haemophilus influenzae* la copilul mare).

Factorii adjuvanţi (favorizanţi) sunt: malnutriţia, vârsta mică, rahitismul, anemia, terenul atopic, hipogamaglobulinemia tranzitorie, malformaţiile anatomice locale (despicătura labio-palatină), hipertrofia vegetaţiilor adenoide, refluxul gastro-esofagian, condiţiile deficitare de igienă individuală şi de mediu (expunere la fum de țigară), anotimpul rece etc.

Patogenie

Infecția respiratorie virală asociază un răspuns inflamator la nivelul mucoasei nazale la 2-4 zile de la contactul infectant, când rata multiplicării virusului este maximă. Edemul și vasodilatația la nivelul submucoasei sunt primele modificări, urmate de apariţia infiltratului cu celule mononucleare, care sunt înlocuite cu polimorfonucleare după 1-2 zile. Consecința procesului inflamator o reprezintă modificarea structurală şi funcţională a echipamentului ciliar și reducerea clearance-ului mucusului. Un rol important revine amigdalei faringiene care, prin hipertrofie duce la reducerea, până la obstrucție, a cavumului rinofaringian și creează un obstacol în respirația orală și drenajul mucusului, condiție ce favorizează recurența infecției la acest nivel.

Răspunsul imun este exprimat prin producerea anticorpilor specifici (IgA la nivel local şi IgG serice) şi contribuie la limitarea replicării virale, diminuarea edemului și descuamării celulelor epiteliale și vindecare.

Tablou clinic

În forma tipică de boală

Debutul bolii este brusc cu febră 38-39^{0}C sau hipertermie malignă 39-40^{0}C, precedată de agitaţie, indispoziţie, refuzul alimentației, strănut, frisoane.

Perioada de stare se instalează în câteva ore:

1. *Semnele clinice generale* sunt: respiraţie zgomotoasă, orală, somn agitat, febră timp de 1-3 zile, tulburări de alimentație (sugarul nu poate respira pe nas în timpul suptului), staţionare sau scădere ponderală, tuse iritativă, uscată, frecventă mai ales dimineaţa la trezire, vărsături şi scaune diareice (prin mecanism parenteral). La copilul mare, simptomele sunt mai atenuate: uscăciunea mucoasei nazale şi faringiene, odinofagie (durere la înghiţire), tuse iritativă, emetizantă, strănut, cefalee, mialgii.

2. *Semnele clinice locale* sunt obiectivate la examenul faringelui care evidenţiază congestia pilierilor amigdalieni, vălului palatului şi luetei. Peretele posterior al faringelui are, uneori, aspect granulat (prin hipertrofia foliculilor limfatici); la acest nivel, se poate observa o secreţie vâscoasă, mucopurulentă care se scurge din cavum sau mici vezicule herpetiforme înconjurate de o areolă roşie, indicând etiologia virală, în special herpangina cu virusul Coxsackie A.

Ganglionii regionali, mai ales cei occipitali şi cervicali posteriori pot fi măriţi de volum. Examenul celorlalte aparate şi sisteme este normal.

Examenul ORL descrie rinoree (secreţie nazală seroasă, seromucoasă sau mucopurulentă, rar cu striuri sanguinolente); narinele şi buza superioară sunt tumefiate, congestionate, uneori cu escoriaţii. Transformarea purulentă a secreţiilor nazale este un argument pentru suprainfecţia bacteriană. Secreţiile nazale pot irita sau eroda tegumentele perinazale. La sugar rinoreea lipseşte, secreţiile nasofaringiene se preling posterior datorită poziţiei declive.

La nou-născut, în primele 10-15 zile de viaţă, rinofaringita poate determina sindrom de insuficienţă respiratorie acută gravă cu polipnee şi cianoză perioralã, deoarece acesta „nu ştie" să respire pe gură.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză (context epidemiologic de infecţie virală), tabloul clinic descris și examen ORL. Nu sunt necesare explorări biologice, cu excepţia formelor cronice de boală pentru depistarea patologiei subjacente.

Diagnosticul diferențial constă în eliminarea altor cauze de afectare rinofaringiană*:*

- Rinita alergică evoluează în afebrilitate, rinoreea este apoasă, se însoțește de strănut "în salve", prurit nazal, hipersecreție conjunctivală. Examenul ORL evidenţiază o mucoasă nazală palidă, iar celularitatea secreţiei nazale este dominată de eozinofile.
- Rinofaringitele secundare bolilor eruptive (rujeola, tusea convulsivă, etc.) asociază simptomatologia afecțiunilor respective.
- Coriza luetică este afebrilă, însoţeşte alte semne de lues congenital și serologie pozitivă pentru lues.

- Rinita difterică este excepţională astăzi şi se prezintă cu secreţie mucosanguinolentă persistentă.
- Rinita după solvenţi inhalatori.

Evoluția este benignă, boala vindecându-se în 5-7 zile.

Complicații

Complicațiile sunt generate de suprainfecția bacteriană cu: *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* şi se clasifică în:

1. *Complicații bacteriene loco-regionale*: sinuzita acută, otita medie acută, mastoidita, celulita periamigdaliană, adenita laterocervicală, celulita periorbitară. Cea mai frecventă este otita medie acută, observată la 25% din pacienţii de vârstă mică.

Sugerează diagnosticul de *otită medie acută* apariția otalgiei, otoreei, inapetenței, febră ridicată (peste 38,5º C) cu durată de peste 4 zile, febră care reapare după o perioadă de afebrilitate și prelungirea simptomelor de "răceală" peste 7-10 zile.

Sugerează diagnosticul de *sinuzită bacteriană acută* persistența febrei peste 39º C, persistența simptomelor de "răceală" peste 10-14 zile, secrețiile nazale purulente și abundente care drenează prin orificiile nazale sau se scurg din cavum (vizibile la examinarea faringelui) persistente peste 3-4 zile consecutiv, durerile spontane sau provocate (percuție/presiune) cu localizare supraorbitar, suborbitar sau facial unilateral.

2. *Complicaţii pe tractul respirator inferior*: laringite, traheobronşite, pneumonie, astm bronşic la copiii cu hiperreactivitate bronşică.

3. *Complicaţii la distanță*: digestive (diaree parenterală, dureri abdominale prin limfadenită mezenterică), nervoase (meningite seroase sau purulente şi meningoencefalite).

Tratament

Majoritatea copiilor cu rinofaringită acută pot fi tratați ambulator. Internarea în spital este indicată la sugarii cu febră peste 39ºC și evoluție prelungită peste 10 zile. Antibioticele nu sunt indicate în rinofaringita acută necomplicată; acestea se vor indica în cazurile complicate cu otită medie acută sau sinuzită bacteriană. Tratamentul de primă intenție în aceste situații este amoxicilina 80-90 mg/kg/zi, în 3 prize, timp de 7-10 zile.

1. Tratament profilactic

Utilizarea gamagobulinelor sau vitaminei C nu a demonstrat eficiență.

Se vor evita, pe cât posibil aglomerările, contactul sugarilor cu persoanele cu afecțiuni respiratorii acute deoarece acestea pot transmite infecţia prin intermediul obiectelor contaminate cu secreţii sau prin picăturile Pflugge. Se va efectua triajul corect al copiilor bolnavi sau purtători de germeni în colectivitățile de copii (creșe, grădinițe).

Se recomandă spălarea frecventă a mâinilor şi dezinfecţia suprafeţelor contaminate, păstrarea unei temperaturi a camerei de 18-20^{0}C și a unei umidități de 60%.

Cu excepția vaccinării antigripale care se efectuează după vârsta de doi ani, nu există vaccinuri pentru prevenția rinofaringitei acute.

2. Tratamentul curativ presupune izolarea copilului deoarece orice rinofaringită acută este contagioasă, iar bolnavul este supus suprainfecției bacteriene. Nu este necesară o terapie specifică. Antibioticele nu scurtează evoluţia bolii.

În primele 3-5 zile de boală, se efectuează un ***tratament igieno-dietetic*** care constă în repaus la pat în perioada febrilă, hidratare obligatorie, cu supliment hidric (ceai) în perioada febrilă (10-20 ml/kg peste necesarul fiziologic pentru fiecare grad de temperatură). Copilul nu este forţat să primească alimentaţia.

Tratamentul simptomatic presupune combaterea febrei şi combaterea obstrucției nazale.

Combaterea febrei se realizează prin administrare de antitermice (Acetaminofen - Paracetamol 50 mg/kg/zi, în patru doze la interval de 6 ore, oral sau intrarectal) şi/sau antiinflamatorii nesteroidiene (Ibuprofen 15-20 mg/kg/zi în 3 doze la interval de 8 ore), în primele 24-48 ore. Aspirina nu este recomandată deoarece în caz de infecţie cu virusuri gripale sau adenovirusuri există riscul producerii sindromului Reye (insuficienţă hepatică acută cu suferinţă neurologică).

Când febra depășește 38,5-39^{0}C se recomandă metode fizice care promovează termoliza fiziologică: descoperirea parţială a tegumentelor, împachetări, băi hipotermizante, ştergerea tegumentelor cu un burete înmuiat în apă.

Combaterea obstrucţiei nazale se face prin:

- umidifierea aerului
- aspirarea secreţiilor
- drenarea secreţiilor - la sugarii mici, prin plasarea acestora în decubit ventral sub supraveghere continuă
- instilaţii nazale cu ser fiziologic 9**‰,** soluţii cu ser efedrinat 0,125-0,25% cu 15-20 minute înaintea meselor şi înainte de culcare pe o perioadă de 4-5 zile.

Sunt de evitat decongestionantele orale (antihistaminice şi agoniştii adrenergici).

Când rinoreea este seroasă, se pot utiliza dezinfectante argentice (Colargol 0,5%), câte 1 picătură de 2-3 ori/zi în fiecare nară, maxim 5 zile; în administrare mai îndelungată, dau iritație (rinită) chimică.

Datorită vascularizației bogate a mucoasei nazale nu se recomandă utilizarea de*:*

- soluţii nazale cu principii active puternice (risc de intoxicaţie);
- soluţii nazale uleioase (risc de aspirație şi pneumopatie gravă);
- soluţii nazale cu antibiotice, corticoizi sau antihistaminice;
- tampoane de vată pentru aplicarea soluțiilor decongestionante (risc traumatic cu epistaxis secundar, pata vasculară nazală fiind bine vascularizată).

În caz de convulsii se administrează Diazepam 0,2-0,5 mg/kg intrarectal sau intravenos.

Antibioterapia este inutilă în rinofaringita acută. La nou-născut, sugarii cu malnutriție protein-calorică severă, prematuri la care suprainfecția bacteriană este severă, antibioticele pot fi administrate profilactic.

FARINGITA ACUTĂ/FARINGOAMIGDALITA ACUTĂ

Afectarea faringelui este obișnuită în majoritatea infecțiilor tractului respirator. Afectarea amigdalelor este neobișnuită la sugar și copilul cu vârsta sub doi ani, incidența maximă fiind la grupa de vîrstă 4-7 ani.

Etiologia este virală (rinovirusuri, adenovirusuri, virusuri gripale A și B, virusuri paragripale, virusul Coxsackie A, virus Ebstein Barr) sau bacteriană (Streptococ β hemolitic, Mycoplasma pneumonie, Arcanobacterium hemolyticum).

În practica clinică, problema centrală a diagnosticului o constituie diferențierea între o angină bacteriană şi una virală. Există o largă suprapunere a semnelor și simptomelor, diagnosticul etiologic clinic fiind uneori, greu de stabilit.

Pentru etiologia **bacteriană** pledează:

- depozitele pultacee amigdaliene
- edemul faringian
- adenita cervicală dureroasă
- febra ridicată cu frisoane
- leucocitoza cu polinucleoză.

Etiologia **virală** este sugerată de febra moderată și prezența a cel puțin două dintre următoarele semne și simptome:

- conjunctivită
- rinită
- tuse
- disfonie.

FARINGITA ACUTĂ VIRALĂ

Este o boală a copilului mic, preşcolar şi şcolar cu simptomatologie similară rinofaringitei acute de la sugar.

Debutul bolii este progresiv cu afectarea moderată a stării generale, subfebrilitate, apetit capricios, jenă la deglutiție, obstrucție nazală, tuse, rinoree. Congestia faringiană, maximă după 1-2 zile este difuză și moderată. Frecvent, se asociază adenopatie laterocervicală reactivă. Evoluția este favorabilă în 1-5 zile, iar complicațiile sunt rare.

Aspectul clinic particularizează unele forme etiologice:

- ***faringoamigdalita cu virusul Ebstein-Barr*** se poate prezenta uneori cu exudat alb-gălbui amigdalian și însoțește semnele clinice ale mononucleozei infecţioase (adenopatie laterocervicală, hepatosplenomegalie, erupție maculoeritematoasă discretă, uneori asociată cu administrarea de Ampicilină);
- ***herpangina*** determinată de virusurile Coxsackie A asociază febră ridicată sau hiperpirexie (până la 41^0C), microvezicule și ulcerații faringiene; evoluează 4-5 zile în absența suprainfecției bacteriene cu odinofagie marcată, sialoree, uneori deshidratare acută prin lipsă de aport;

- ***febra faringoadenoconjunctivală*** determinată de adenovirusul tip 33 se caracterizează prin febră crescută, conjunctivită şi adenită.

Tratamentul faringitei acute virale este simptomatic și presupune hidratare orală, combaterea febrei și durerilor faringiene cu Paracetamol 50 mg/kg/zi sau Ibuprofen 20 mg/kg/zi.

FARINGOAMIGDALITA ACUTĂ STREPTOCOCICĂ (ANGINA STREPTOCOCICĂ)

Debutul este acut cu febră ridicată (39-40^{0}C), cefalee, vărsături, dureri abdominale. Congestia faringiană intensă apare după câteva ore, adesea se asociază depozite pultacee amigdaliene; adenita cervicală anterioară este precoce și este foarte dureroasă.

Următoarele elemente clinice sugerează etiologia streptococică*:*

- febră (>38°C);
- hipertrofie amigdaliană cu depozite pultacee;
- delimitarea netă a hiperemiei la nivelul pilierilor anteriori;
- picheteuri hemoragice pe pilierii anteriori şi palat;
- limbă zmeurie;
- adenopatie cervicală anterioară dureroasă;
- absenţa tusei, rinitei, conjunctivitei.

Se recomandă explorări microbiologice (cultură din exudatul faringian) dacă sunt întrunite unul sau mai multe din următoarele elemente:

- prezența manifestărilor clinice sugestive la un copil cu vârstă mai mare de 3 ani;
- epidemie de infecții streptococice;
- reumatism articular acut în antecedente.

Paraclinic, hemoleucograma prezintă leucocitoză cu neutrofilie; cultura din exudatul faringian este pozitivă pentru Streptococ β hemolitic grupa A; testele de detecție rapidă a antigenelor streptococice sunt pozitive.

Nu se recomandă determinarea titrului ASLO în faringita streptococică deoarece acesta creşte după 3 săptămâni de la infecţia acută şi are valoare doar pentru diagnosticul retrospectiv.

Complicațiile faringitei streptococice pot fi supurative locale (otita medie, sinuzita, abcesul periamigdalian sau retrofaringian, adenoflegmonul laterocervical) sau nesupurative, mediate imun (reumatismul articular acut, glomerulonefrita acută). Limfadenita mezenterică se poate exprima clinic prin dureri abdominale și vărsături care mimează, uneori, abdomenul acut.

Tratament

Antibioticoterapia reduce frecvenţa complicaţiilor supurative locale şi complicaţiilor la distanţă. Durata tratamentului este de zece zile. Defervescența se produce după 48-72 ore. Copilul nu mai este contagios după 24 ore de terapie.

Se recomandă Penicilina V (25-50 mg/kg/zi în trei prize) sau Penicilină G (50.000 U/kg în patru doze, maxim 1.600.000 U/zi), 10 zile. Benzatinpenicilina G se poate administra intramuscular în doză unică doar la pacienţii noncomplianţi (600.000 U la copii cu greutatea sub 27 kg, 1.200.000 U la copii cu greutatea peste 27 kg).

Eritromicina (40 mg/kg/zi în patru prize) sau Claritromicina (15 mg/kg/zi în două prize) sunt alternative în alergia la Penicilină.

În ultimii ani s-a demonstrat rezistenţa la Penicilină a streptococului (25% cazuri) responsabilă de lipsa de eradicare a infecţiei. Cefalosporinele (ex, Cefaclor 40 mg/kg/zi) sunt o alternativă cu rezultate superioare.

Nu este indicată repetarea exudatului faringian la un copil cu faringită streptococică dacă acesta este asimptomatic la terminarea tratamentului.

Nu se recomandă *terapia contacţilor* din familie sau colectivitatea frecventată de copil cu excepţia infecţiilor invazive streptococice (fasceită necrozantă, sindromul şocului toxic).

Terapia purtătorilor de streptococ de grup A se face cu Benzatinpenicilină G asociată cu Rifampicină sau Clindamicină sau Cefadroxil doar în următoarele situaţii:

- antecedente personale de reumatism articular acut;
- existenţa unui membru al familiei cu reumatism articular acut;
- faringită recurentă streptococică la un membru al familiei (transmitere tip "ping-pong");
- înainte de amigdalectomie;
- anxietate extremă a familiei.

Terapie simptomatică

Combaterea febrei și odinofagiei se face cu Paracetamol și Ibuprofen. Metamizolul (Algocalmin) are risc de reacţii adverse hematologice severe și potențial convulsivant, astfel încât este contraindicat.

Terapie locală cu Flurbiprofen, Benzidamidă și/sau Fusafungină.

Terapie chirurgicală

Amigdalectomia se recomandă dacă sunt întrunite următoarele 4 criterii:

- cel puţin 5 episoade de faringită pe an;
- simptome persistente cel puţin un an;
- episoade severe care afectează activitatea normală ;
- odinofagie severă datorată faringitei.

Vârsta minimă potrivită la care se poare realiza amigdalectomia este 4-5 ani.

ADENOIDITA

Inflamația și hipertrofia amigdalelor rinofaringiene Luschka determină dificultate respiratorie la copilul mic. Ea poate fi acută, subacută sau cronică.

ADENOIDITA ACUTĂ este inflamaţia cataralã, uneori supurată, a amigdalei faringiene Luschka. Este frecventă la sugar şi copilul mic, izolată sau asociată unei rinite şi/sau unei angine.

Tablou clinic

Debutul este brutal sau rapid progresiv cu febră (39-40^{0}C), convulsii febrile, inapetenţă, uneori vărsături şi/sau diaree. În perioada de stare, curba febrilă este de tip invers cu valori mari

matinale. Foarte rapid tabloul devine caracteristic: obstrucţie nazală cu respiraţie orală, stertor nazal, uneori dispnee.

Examenul ORL arată rinoree mucopurulentă anterioară şi posterioară (treneu mucopurulent pe peretele posterior al faringelui), congestia timpanului. La ascultaţia pulmonului: raluri „de transmisie" sau ronhusuri.

Diagnosticul se formulează pe baza tabloului clinic şi examenului ORL al cavumului care evidenţiază amigdala faringiană hipertrofiată.

Evoluţie. Complicaţii.

În 3-5 zile, în majoritatea cazurilor, evoluţia este favorabilă. Complicaţii apar mai ales la sugar: otită acută supurată sau mai rar laringită acută, abces retrofaringian.

ADENOIDITA SUBACUTĂ

Evoluţia unei adenoidite acute poate fi prelungită, în absenţa complicaţiilor, cu prezenţa unei stări subfebrile neregulate cu/fără obstrucţie nazală şi/sau adenopatii cervicale, febră rebelă la antibiotice pe parcursul mai multor săptămâni, fără răsunet asupra stării generale.

Tratamentul adenoiditei acute şi subacute este similar rinofaringitei acute la care se adaugă antibiotice per os timp de 7 zile:

- Amoxicilină 80-90 mg/kg/zi în 3 prize
- Augmentin 50 mg/kg/zi, în 2 prize
- Cefaclor 50 mg/kg/zi, în 2 prize

ADENOIDITA CRONICĂ (vegetaţiile adenoide)

Repetarea infecţiilor rinofaringiene, adenoiditelor acute şi subacute duc la hipertrofia amigdalei faringiene Luschka determinând adenoidita cronică sau vegetaţiile adenoidiene.

Tabloul clinic este evocator. Copilul ţine gura deschisă mai ales în timpul somnului, respiraţia fiind zgomotoasă (sforăitoare). Vocea este nazonată, rinoreea este persistentă. Cu timpul se instalează un grad de hipoxie cronică cu repercusiuni asupra dezvoltării staturo-ponderale. Examenul fizic evidenţiază faciesul adenoidian caracterizat prin: maxilar superior slab dezvoltat, prognatism al mandibulei, baza nasului lărgită, gura deschisă, buzele răsfrânte, buza superioară adesea iritată din cauza rinoreei. Copilul are şi un grad de hipoacuzie, care dă fizionomiei sale un aer absent, un aspect „năucit".

Diagnosticul este precizat de rinoscopia posterioară care evidenţiază hipertrofia ţesutului limfatic faringian (vegetaţiile adenoide).

Tratament

Adenoidectomia se recomandă în următoarele situaţii:

- respiraţie bucală persistentă;
- facies adenoidian;

- pusee repetate de otită medie (adesea asociate cu hipoacuzie de transmisie) și apnee obstructivă în timpul somnului.

Contraindicațiile adenotomiei sunt diatezele hemoragice (contraindicație absolută) și insuficiența velo-palatină (palat scurt, despicături ale palatului, luetă bifidă).

SINUZITA ACUTĂ

Definiție

Sinuzitele sunt afecțiuni caracterizate prin infecția sinusurilor paranazale, obstrucția orificiilor de comunicare (ostiumurilor) sinusale și inflamația mucoasei nazale sinusale.

Sinusurile etmoidale apar radiologic între a 3-a şi a 12-a lună de viaţă; sinusurile maxilare devin vizibile între 3 şi 6 ani, iar sinusurile frontale între 8-10 ani.

Sinuzita este:

- acută - durata evoluţiei este sub 3 săptămâni;
- cronică - durata evoluţiei este peste 6 săptămâni;
- recidivantă - mai multe recidive în câteva luni

Etiologia este în principal bacteriană: bacterii aerobe (*S. pneumoniae, H. influenzae, Branhamella catharalis*), bacterii anaerobe (streptococci, *Bacteroides*). Implicarea fungilor (Aspergillus, Candida) și virusurilor (rinovirusuri, adenovirusuri, virus gripal tip A, virus paragripal) este posibilă, dar rară.

Patogenia

Are la bază ocluzia ostiumurilor sinusale (prin infecții respiratorii superioare, afecțiuni alergice, hipertrofia vegetațiilor adenoide, deviație de sept nazal, corpi străini intranazali) și/sau disfuncția ciliară (infecții virale, sdr. cililor imobili). Aceste condiții împiedică drenajul adecvat al sinusurilor; afectarea celulelor ciliate ale epiteliului conduce la acumularea de secreții mucoase și favorizează multiplicarea bacteriană. Apariția celulelor inflamatorii și înlăturarea celulelor mucoasei este urmată, de obicei, de regenerare rapidă și vindecare. Cronicizarea este rară prin distrugerea ireversibilă a epiteliului, îngroșarea mucoasei, apariție de polipi sau mucocele.

Tabloul clinic cuprinde febră, tuse, mai intensă nocturn (prin scurgerea secreţiilor în nazofaringe), rinoree purulentă, cefalee şi dureri faciale, respiraţie urât mirositoare (*faetor oris*).

Persistenţa tusei peste 7 zile de la debutul unei rinofaringite orientează diagnosticul.

FORME CLINICE PARTICULARE:

A. Etmoidita acută este o urgenţă terapeutică datorită riscului major de complicaţii oftalmologice şi neurologice; este principala complicaţie sinusală a rinofaringitei la copilul de 2-3 ani. Agenţii patogeni frecvent implicați sunt H. influenzae, S. pneumoniae, S. aureus, germeni Gram negativi.

Etmoidita acută neexteriorizată se caracterizează prin context clinic de rinofaringită acută la care se asociază febră ridicată (peste 39°C), stare generală modificată, gravă, toxică, edem moderat al pleoapei superioare, cu tumefacţia unghiului intern al ochiului şi rădăcinii nasului, cu tegumente periorbitare roşii şi calde, fără inflamaţie conjunctivală, rinoree purulentă, persistentă, de aceeaşi parte.

Examenul oftalmologic este normal.

La examenul ORL prin rinoscopie anterioară, se evidenţiază puroi la nivelul orificiilor de drenaj ale sinusurilor etmoidale (la nivelul meatului mijlociu).

Diagnosticul diferenţial al tumefacţiei acute oculare febrile se face cu celulita orbitară, cu paralizii oculare, dacriocistita (puroi la presiunea sacului lacrimal), conjunctivita acută, sinuzita maxilară acută, celulita de origine dentară, stafilococia feţei.

Etmoidita acută exteriorizată se caracterizează prin febră peste 39°C, edem palpebral superior şi inferior simetric, edem conjunctival şi/sau chemozis, rinoree purulentă homolaterală.

Complicaţiile oftalmologice (celulita orbitară, abcesul subperiostic, abcesul orbitar) pot asocia semne clinice specifice ca: imobilitatea globilor oculari şi exoftalmia severă, midriază paralitică, paralizie de nervi oculomotori, edem conjunctival.

Complicaţiile neurologice (tromboflebita sinusului cavernos, meningita acută, abcesul cerebral) asociază convulsii, semne meningeene, tulburări ale stării de conştienţă până la comă profundă. Aceste complicaţii se însoţesc uneori de bacteriemie, motiv pentru care se impune efectuarea de hemoculturi şi puncţia lombară la toate cazurile de etmoidită acută severă.

Tratamentul etmoiditei acute se realizează numai în spital. Antibioticoterapia de primă intenţie se administrează concomitent cu identificarea agentului etiologic prin exudat faringian, cultura secreţiei sinusale, hemocultură şi cultură LCR. Ea constă în triplă asociere de antibiotice pe cale parenterală până la identificarea bacteriei cauzale, după care se continuă antibioticoterapie ţintită după antibiogramă, pe o durată de 10-15 zile. Tripla asociere poate fi între un aminoglicozid (Gentamicină, Amikacină, Netilmicină) cu o penicilină cu inhibitor de beta-lactamază (Augmentin) şi cefalosporine de generaţia a IlI-a (Cefotaxim, Ceftriaxonă). În etmoidita acută neexteriorizată se practică de către medicul ORL-ist puncţie sinusală şi drenaj chirurgical sau orbitotomie internă sub control endoscopic endonazal.

B. Sinuzita maxilară este relativ bine individualizată de celelalte infecţii ale căilor respiratorii superioare printr-un tablou clinic evocator: persistenţa tusei productive cu expectoraţie purulentă după 5-7 zile de la o rinofaringită acută.

Diagnosticul pozitiv este confirmat de rinoscopia anterioară care evidenţiază puroi în fosele nazale, congestia cornetelor mediu şi inferior şi rinoscopia posterioară care poate obiectiva treneu purulent pe peretele posterior al faringelui.

Nu este obligatorie efectuarea radiografiei de sinusuri şi nici CT-scan sinusal, decât în caz de complicaţie oftalmologică sau neurologică. Puncţia sinusală cu aspiraţie maxilară poate permite diagnosticul etiologic specific, antibiogramă şi antibioticoterapie ţintită.

Tratamentul constă în antibioticoterapie pe cale generală care se adresează în special H. influenzae: Augmentin 60-90 mg/kg corp/zi în trei prize, Unasyn 150 mg/kg corp/zi în trei prize, Claritromicină 10-15 mg/kg corp/zi în două prize, pe o durată de 10-14 zile.

OTITA MEDIE

Definiție

Otita medie semnifică prezenţa la nivelul urechii medii a unui proces inflamator, cu sau fără acumulare de lichid care poate fi seros sau purulent.

Otita medie acută este complicația rinofaringitei acute.

Incidența maximă a bolii este în primii doi ani de viață datorită unor particularități anatomice caracteristice vârstei. Epiteliul care tapetează fosele nazale şi faringele se continuă prin trompa lui Eustachio, care la sugar și copilul mic are un traiect scurt și orizontalizat, astfel încât inflamaţia rinofaringelui afectează concomitent şi urechea medie.

Clasificare

- Otita medie acută - poate fi congestivă, supurată şi exudativă.
- Otita medie cronică

Otita medie acută congestivă se traduce prin congestia izolată și pasageră a timpanului; este consecinţa extensiei pe calea trompei lui Eustachio a inflamaţiei din cursul infecţiilor rinofaringiene acute.

Otita medie acută supurată are debut acut şi tablou clinic zgomotos: febră, otalgie violentă, agitaţie, greață, vărsături, convulsii, etc. Hipoacuzia este relatată de copilul mare. Otoreea purulentă, vizibilă în conductul auditiv extern (otită supurată cu timpan deschis) sau bombarea timpanului care îmbracă aspect opac (otită supurată cu timpan închis) la examenul otoscopic semnează diagnosticul.

Otita medie seroasă (exudativă) se defineşte prin persistenţa unui exudat steril în urechea medie pe o durată de timp variabilă de la episodul acut (2 săptămâni - 70%, 4 săptămâni - 20%, 8 săptămâni - 5%, 12 săptămâni - 5%) după tratamentul unei otite medii acute supurate.

Persistenţa exudatului în urechea medie pînă la 16 săptămâni de la episodul acut poartă numele de otită medie cu exudat rezidual, iar persistenţa acestui exudat după 16 săptămâni este desemnată ca otită medie cu exudat persistent.

Otita medie seroasă are risc major de hipoacuzie de diferite grade, ceea ce în primii trei ani de viaţă se soldează cu tulburări în achiziţiile de limbaj şi în procesul educaţional.

Etiologia otitelor

Trei agenți bacterieni sunt responsabili de marea majoritate a otitelor medii la vârstă pediatrică: Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarhalis, Haemophilus Influenzae nontipabil. Mai rar sunt implicați: S aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella.

Factori de risc sunt:

- vârsta (6 luni - 3 ani);
- sexul masculin;
- anomaliile anatomice (palatoschizis, disfuncţii ereditare ale trompei lui Eustachio);
- hipogamaglobulinemia tranzitorie sau deficitele imune congenitale;
- corpii străini (alimentaţia pe sondă nazală);
- statusul atopic;
- malnutriţia;

- frecventarea colectivităților;
- expunerea la fum de țigară;
- alimentația artificială;
- anotimpul rece, etc.

Diagnosticul pozitiv are la bază anamneza, examenul clinic şi examenul timpanului prin timpanoscopie, timpanometrie, reflectometrie acustică, sindromul biologic inflamator.

Tratament

Otita medie acută este tratată de obicei în mod empiric, deoarece rar este identificat în practica clinică patogenul specific prin timpanocenteză. Culturile obținute din exudatul nazofaringian pot reflecta etiologia otitei medii acute, deoarece bacteriile patogene ajung în urechea medie după ascensiunea din nazofaringe. Studii repetate au identificat ca elemente de risc pentru infecția cu *S pneumonie* multi-rezistent: expunerea recentă la antibiotice, vârsta mică, îngrijirea într-o unitate "de zi", rezidența într-o comunitate cu rată crescută de rezistență antimicrobiană.

Tratamentul etiologic antibacterian se face în otita medie acută fără exudat timp de 10 zile cu: Amoxicilină (90 mg/kg/zi, în trei prize, po), Augmentin (50 mg/kg/zi, în trei prize, po), Cefaclor (50 mg/kg/zi, în două-trei priz, /po), Cefuroxim-axetil (20-30 mg/kg/zi în două prize), Claritromicină (15 mg/kg/zi, în două prize, po), Eritromicină (40 mg/kg/zi, în 4 prize, po).

În otita medie cu exudat, antibioterapia se administrează timp de 14-21 zile și se poate asocia Prednison 1 mg/kg/zi, în 2 prize/zi, 7 zile.

Tratamentul simptomatic vizează combaterea febrei și obstrucției nazale, terapia convulsiei febrile.

Tratamentul igieno-dietetic presupune hidratare adecvată, corelată cu valorile febrei.

Tratamentul local, după paracenteza timpanului urmată obligator de însămânţarea puroiului, cultură şi antibiogramă se realizează prin spălături auriculare (2-3/zi) cu apă oxigenată sau altă soluţie antiseptică slabă.

Terapia otitei medii seroase constă în plasarea unui tub de timpanostomie (aerator transtimpanic) și tratament antiinflamator (Fenspiridum, Ibuprofen sau Prednison) pe termen lung. Antihistaminicele și decongestionantele sunt ineficiente. Inserția tubului de timpanostomie este recomandată când scăderea auzului persistă la 40 dB sau tulburările de somn se asociază cu dureri auriculare intermitente și senzație de plenitudine în ureche. Adenoidectomia este frecvent efectuată ca metodă asociată cu plasarea tubului de timpanostomie la copiii peste 2 ani. Tonsilectomia și/sau miringotomia nu sunt intervenții eficiente pentru otita seroasă.

Profilaxia otitei medii acute se face prin alimentație naturală prelungită, evitarea expunerii la fum de țigară sau fum rezultat din combustia lemnelor, vaccinare antigripală în sezonul cu infecții virale respiratorii și vaccinare antipneumococică cu vaccin conjugat.

Complicațiile otitei medii acute sunt *otoantrita* (la sugar), otomastoidita (la copilul mare), hipoacuzia (după otita medie cu exudat persistent).

OTOANTRITA (OTOMASTOIDITA) apare rar datorită antibioticoterapiei larg răspândite.

La sugarul mic şi nou-născut mastoida este puţin dezvoltată şi nepneumatizată. Există o singură celulă, antrul mastoidian ai cărei pereți sunt constituiţi de osul spongios al mastoidei. În jurul antrului îşi fac apariţia la diferite vârste celelalte celule mastoidiene. Antrul este înconjurat de un plex nervos bogat ceea ce explică frecvenţa declanşării sindromului neuro-toxic din otoantrita sugarului. În orice otită medie acută supurată, puroiul din urechea medie poate trece prin *additus ad antrum* în antrul mastoidian pe care îl opacifiază radiologic. Otoantrita presupune osteita pereţilor antrului.

Otoantrita (otomastoidita) se instalează de obicei după 3-4 săptămâni de la debutul unei otite medii acute, fiind suspicionată în prezența următoarelor semne și simptome:

- febră persistentă;
- otoree intermitentă sau continuă;
- dureri spontane la nivelul urechii și mastoidei exacerbate de palpare;
- tumefacția regiunii mastoidiene cu ștergerea pliului retroauricular;
- îndepărtarea pavilionului urechii;
- edematierea tegumentelor supraiacente.

Simptomatologie clinică

Sunt descrise 2 forme clinico-evolutive:

- Otoantrita acută, foarte rară astăzi, datorită antibioticoterapiei.
- Otoantrita latentă cu semne clinice necaracteristice: stare generală gravă, febră prelungită (14 zile), paloare, anorexie, scaune diareice şi vărsături care pot duce la sindrom de deshidratare, curbă ponderală staționară. În antecedentele bolnavului se depistează un episod otic cu 2-3 săptămâni în urmă, tratat incomplet cu antibiotice.

De reținut este faptul că nu există otoantrită acută sau latentă cu timpan normal şi anamneză otică negativă.

Paraclinic

Hemoleucograma prezintă leucocitoză şi neutrofilie, devierea la stânga a formulei leucocitare cu prezența de elemente tinere, mielocite şi metamielocite; uneori leucograma poate fi normală.

Examenul ORL evidenţiază supuraţia otică.

Radiografia de antre obiectivează opacifierea bilaterală, modificarea conturului acestora, demineralizare, osteită.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte cauze de febră prelungită la sugar, adenoidită subacută, infecţie de tract urinar, etc.

Complicaţiile otoantritei pot fi la distanţă (sepsis, bronhopneumonie, pielonefrită, deshidratare acută prin vărsături și lipsă de aport) și de vecinătate (abces cerebral, meningită otogenă, tromboflebită de sinus lateral, paralizie de nerv facial, labirintită).

Tratamentul inițial al otomastoiditei acute necomplicate este medical şi la nevoie, chirurgical.

Tratamentul *medical* constă în antibioticoterapie intravenoasă, inițial empirică, ulterior ghidată de antibiograma germenului izolat prin timpanocenteză (dacă timpanul nu a perforat

spontan). Durata tratamentului este de 14-21 zile. Pot fi utilizate cefalopsorine de generația III (Cefotaxim 100 mg/kg/zi în 2 prize, Ceftriaxon 100 mg/kg/zi în 2 prize).

Tratamentul chirurgical, antrotomie este necesar în caz de eșec al antibioterapiei: accentuarea stării de malnutriţie protein-calorică, instalarea meningitei otogene, stare toxică repetată. Vindecarea după antrotomie se instalează în 2-3 săptămîni. Reapariţia febrei semnifică chiuretarea insuficientă și necesită reintervenție. Înainte de 18 luni antrotomia se face bilateral.

II.2. EPIGLOTITA ACUTĂ

Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor
Asist. univ. Dr. Irina Mihaela Ciomaga

Definiție

Epiglotita acută sau ***laringita acută supraglotică*** este un edem inflamator acut al epiglotei şi hipofaringelui. Este considerată o urgenţă medicală deoarece este o infecţie bacteriană rapid progresivă, care cuprinde regiunea de deasupra corzilor vocale, putându-se ajunge la obstrucţia totală a căilor respiratorii.

Etiologie

Este o afecţiune rară ce poate apare la orice vârstă dar mai frecvent la 1-6 ani , agentul etiologic fiind de obicei Haemophilus influenzae tip B.

Manifestări clinice

Boala debutează busc cu febră, stridor, disfagie, dispnee inspiratorie, anxietate, stare generală alterată, instalându-se rapid obstrucţia respiratorie. Simptomele evoluează atât de rapid încât în câteva ore copilul devine toxic, cu dificultăţi de deglutiţie şi respiraţie.

În perioada de stare copilul prezintă febră înaltă, letargie, aspect toxic. Copilul preferă poziţia şezândă, cu capul înainte („în trepied”) (fig. 2.1), corpul aplecat înainte, gura întredeschisă şi protruzia limbii în inspir.

Fig.2.1. Poziţia trepiedului în epiglotită

Poziţia de decubit dorsal agravează semnele de insuficienţă respiratorie (căderea posterioară a epiglotei tumefiate). Prezintă de asemenea disfagie, ptialism (pentru că nu-şi poate înghiţi saliva care curge din gură) şi dă aspectul de hipersalivaţie, stridor inspirator (dispnee inspiratorie, cu respiraţie aspră, zgomotoasă, cornaj), asociată în formele mai accentuate de obstrucţie , cu tiraj supra şi substernal, supraclavicular şi intercostal , cu voce înăbuşită, stinsă, fără disfonie. Treptat, copilul devine tot mai obosit, cu sete de aer, tahicardic şi hipoxic, ajungându-se la o stare foarte gravă, cu paloare, cianoză, semne de insuficienţă respiratorie, tulburări ale stării de conştienţă urmate de deces. La examenul clinic se constată moderată adenopatie laterocervicală . La ascultaţie murmurul vezicular este diminuat din cauza obstrucţiei.

Diagnostic

Examenul cu spatula şi laringoscopia nu se vor efectua decât într-un serviciu de specialitate bine dotat , deoarece la copilul hipoxic aceste manopere pot produce un reflex vagal, cu posibil stop cardio-respirator. Laringoscopia evidenţiază o epiglotă edemaţiată, roşie, zmeurie şi afectarea corzilor vocale.

Explorări paraclinice

Radiografia gâtului, în incidenţă laterală, delimitează bine epiglota şi zonele ariteno-epiglotice („semnul degetului mare"). Radiografia se va face în condiţii adecvate, dotate cu echipament necesar pentru a se putea efectua la nevoie intubaţia sau traheostomia.

Hemoleucograma evidenţiază leucocitoză 15-25 000/mmc, cu neutrofilie marcată. În peste 90 % din cazuri *hemocultura* este pozitivă pentru *Haemophilus influenzae*.

Complicații

Procesul infecţios poate să disemineze pulmonar (pneumonii, atelectazii, etc), meningeal (meningite), auricular (otită medie acută, otomastoidită). Alte complicaţii posibile: limfadenită cervicală, artrită septică, emfizem mediastinal şi pneumotorax (după traheostomie)

Diagnostic diferențial

1. Cea mai importantă afecţiune cu care se face diagnostic diferenţial pentru că are risc crescut de obstrucţie acută a căilor respiratorii, este *traheita bacteriană* produsă de stafilococul auriu, Moraxella catarrhalis, Corinebacterium difteriae, Haemophilus influenzae sau germeni anaerobi. Rară la copil, această afecţiune este inclusă în unele clasificări în formele obstructive de laringită acută, numită şi laringotraheobronşită "malignă".

2. *Aspiraţia de corpi străini* ce apare la copilul mic şi se manifestă prin crize de sufocare şi tuse, balans diafragmatic.

3. *Abcesul retrofaringean sau peritonsilar* poate mima obstrucţia respiratorie localizată laringean. Copilul prezintă hipersalivaţie, tulburări de deglutiţie, refluarea lichidelor pe nas, capul în hiperextensie, trismus dar cu păstrarea vocii.

4. *Compresii intrinseci* (papilom laringean, hemangiom subglotic) sau *extrinseci* (inel vascular).

5. *Angioedem* secundar unor reacţii anafilactice, edem după intubare oro-traheală, tetanie, mononucleoză infecţioasă.

Tratament

Epiglotita reprezintă o urgenţă medicală ce necesită internare obligatorie într-o secţie de terapie intensivă pediatrică. Copilul va fi poziţionat corect (poziţie şezândă), i se va administra oxigenoterapie şi se vor evita manevrele intempestive care pot produce stop respirator.

Pentru a preveni un deces brusc, în toate cazurile de epiglotită se recomandă ca în primele 48-72 de ore pacientul să fie intubat nazotraheal. Intubarea care reduce mult mortalitatea în epiglotită, trebuie efectuată într-un serviciu de terapie intensivă. Detubarea se face după câteva zile. Anestezia generală facilitează traheostomia, evitând complicaţiile. Intubaţia nazotraheală şi traheostomia sunt necesare în majoritatea cazurilor de epiglotită şi se menţin până ce dispare edemul şi spasmul glotic.

Concomitent se vor face recoltări pentru hemoculturi, culturi de pe suprafaţa epiglotei sau din lichidul cefalorahidian pentru a decela germenele cauzal şi a iniţia terapia antibiotică. Tratamentul antibiotic vizează H. influenzae şi constă în administrarea de Ceftriaxone 100 mg/ kg iv în 2 prize sau meropenem, conform rezultatelor antibiogramei. Terapia antibiotică trebuie continuată încă 7-10 zile după detubarea copilului.

Administrarea de adrenalină racemică în aerosoli şi de corticosteroizi iv eficientă în laringita acută subglotică, în epiglotită este controversată.

Profilaxia infecţiei cu Haemophilus influenzae se face la toţi membrii familiei dacă copilul bolnav are sub 4 ani şi este imunizat incomplet sau are sub 1 an, şi nu a primit vaccinarea primară sau este imunodeprimat. Pesonalul medical care s-a aflat în anturajul copilului bolnav va fi profilactizat prin administrarea de Rifampicină 20 mg/kg oral în doză unică timp de 4 zile.

II.3. LARINGITA ACUTĂ (CRUPUL)

Șef lucrări dr. Alina Murgu

Laringita acută este definită ca un proces inflamator localizat la nivelul corzilor vocale şi laringelui care evoluează autolimitat (3-7 zile).

Boala este mai frecventă la grupa de vârstă 1-6 ani cu un vârf la 18 luni şi poate fi însoţită şi de alte simptome aferente unor infecţii respiratorii superioare asociate (ex. rinofaringita, adenoidita acută etc). Incidența este mai ridicată în sezonul rece de toamnă–iarnă, fără a avea o anume predispoziţie prioritară între fete si băieţi.

Etiologia laringitei acute la copil este cel mai frecvent virală (adenovirus, rinovirus, virusuri gripale si paragripale, virusul sincițial respirator, pertusis, rujeolic, coronavirusurile) şi mai rar bacteriană sau micotică, favorizată în special de terenul imunodeprimat.

Patogenie

Procesul inflamator acut, localizat cel mai frecvent în regiunea laringiană subglotică (laringita acută subglotică) şi a corzilor, induce eritem şi edem la nivelul mucoasei care, pe de o parte scade mobilitatea corzilor vocale, iar pe de altă parte micşorează fluxul de aer generând grade variate de hipoxie.

Manifestări clinice

Boala poate debuta cu rinoree, grade variabile de febră, tuse şi în mod progresiv în 12-24 ore să se asocieze simptome tipice de afectare laringiană: stridor laringian, disfonie , dispnee de tip inspirator de severitate variabilă, însoţită sau nu de hipoxie şi polipnee la sugar. Tabloul clinic este uneori mai zgomotos la sugar şi vârsta mică prin particularităţile anatomice ale laringelui (calibru mic) raportate la un edem laringian important. Formele severe se pot însoţi de elemente clinice specifice insuficienţei respiratorii: tahicardie, polipnee, tiraj suprasternal, bătăi ale aripioarelor nazale, cianoză periorală, dispnee severă, hipoxie (Sat O2< 95%), afectare neurologică variabilă (agitaţie psihomotorie sau somnolenţă). În absenţa complicaţiilor, simptomatologia evoluează autolimitat cu vindecare în 3-7 zile.

Diagnosticul pozitiv

Se bazează prioritar pe elementele clinice sugestive pentru afectarea laringiană şi mai puţin pe investigaţiile biologice (hemoleucogramă, reactanţi de fază acută) care frecvent au valori normale. Laringoscopia care obiectivează localizarea şi intensitatea procesului inflamator la nivelul laringelui nu se efectuează de rutină, ci numai în situaţiile atipice, în vederea precizării diagnosticului.

Investigaţia radiologică clasică a regiunii cervicale (imagine în "vârf de creion" în zona laringiană îngustată prin edem) nu aduce date suplimentare decât în situaţiile în care se suspicionează alte cauze de crup decât cea virală (ex. aspiratia de corp străin) sau în forma de boală atipică . Mai mult, s-a constatat că în peste 50% din copiii afectaţi de crup viral, imaginea radiologică este normală.

Diagnostic diferențial

Se face cu epiglotita, laringotraheobronșita acută, laringomalacia, stenoză laringiană subglotică, malformaţiile vasculare sau compresiunile tumorale cu localizare laringiană sau perilaringiană, edemul angioneurotic, abcesul retrofaringian sau periamigdalian.

Complicații

Complicațiile ce pot apărea sunt reprezentate de suprainfecţia bacteriană; afectarea căilor respiratorii inferioare (laringotraheobronșită).

Tratament

Are ca obiectiv menţinerea permeabilitaţii căilor respiratorii şi ameliorarea inflamaţiei:

1. La domiciliu se pot utiliza nebulizări sau aerosolizări cu soluţie salină sau umidifierea caldă a camerei (aerosolii calzi produși de duş în camera de baie), deşi este o manevră terapeutică controversată şi mai puţin eficientă la copilul agitat;
2. La spital – oxigenoterapie;
3. Adrenalina 1:1000, 5 ml în nebulizare, indicată în formele medii şi severe. Efectul imediat de ameliorare este însă de scurtă durată (aproximativ 2 ore).
4. Corticosteroizii utilizaţi ca antiinflamatoare ameliorează simptomatologia, reduc durata de spitalizare şi pot fi utilizaţi iniţial în asociere cu nebulizările cu adrenalină. Calea şi durata de administrare (în medie 2-3 zile) este selecţionată în funcţie de severitatea formei de boală şi asocierea elementelor de insuficienţă respiratorie acută: nebulizări cu Budesonide;

Prednison sau Medrol – oral în formele uşoare/medii; Hemisuccinat de hidrocortizon (10 mg/kg/zi, iv/im) cu efect imediat; Dexametazona (0,5-1 mg/kg/zi, iv/im) cu efect 48 ore sau Metilprednisolon (1mg/kg/doza la 12 ore, iv);

5. În formele uşoare care nu necesită spitalizare se pot utiliza în mod eficient antiinflamatoarele non-steroidiene (ex. Ibuprofen 20-30 mg/kg/zi);

6. Traheostomia se efectuează numai în situaţiile de urgentă cu insuficienţă respiratorie acută sau când nu este posibilă intubaţia bolnavului. Intubaţia bolnavului va fi efectuată numai de medicul ATI sau ORL.

7. Antibioterapia va fi abordată numai când s-a demonstrat microbiologic asocierea infecţiei bacteriene.

LARINGITA STRIDULOASĂ (CRUPUL SPASMODIC)

Este o formă de boala non-inflamatorie a laringelui caracterizată prin edem al mucoasei brusc apărut, ceea ce sugerează o posibiă determinare alergică decât virală. Simptomele clinice care apar brusc, aparent în plină sănătate, frecvent nocturn mai ales la sugari şi copilul sub 3 ani, sunt: dispnee, disfonie, tuse, stridor. Evoluţia este spre remisiune spontană, totuşi în caz de persistenţă a simptomatologiei se poate utiliza corticoterapia asociată sau nu cu antihistaminice.

II.4. BRONȘIOLITA ACUTĂ

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae

Definiție

Bronșiolita acută este o afecțiune inflamatorie acută a căilor respiratorii inferioare cu etiologie preponderent virală, caracteristică sugarului și copilului mic. Reprezintă cea mai frecventă cauză de spitalizare în primul an de viață.

Incidența maximă a bolii este în lunile octombrie-mai.

Etiologie

Cel mai frecvent, boala este determinată de virusul sincițial respirator (VSR) care infectează aproximativ 90% dintre sugarii și copiii cu vârsta de până la doi ani. Există un număr mare de serotipuri patogene pentru om. Imunitatea postinfecție este tranzitorie astfel încât reinfecțiile sunt posibile în cursul vieții.

Alți agenți etiologici implicați, în ordinea frecvenței, sunt rinovirusul, virusul gripal, adenovirusul, coronavirusul și virusul paragripal. Implicarea etiologică a germenilor atipici (*Micoplasma pneumoniae, Chlamidia pneumoniae, Chlamidia trachomatis*) este redusă (sub 2 %). Suprainfecția bacteriană este rară în formele ușoare/moderate de boală, dar relativ frecventă (40-50%) în formele severe care necesită ventilație mecanică.

Sursa infecției este, de obicei, un membru al familiei cu o infecție respiratorie acută. La vârstă mică, anumite particularități anatomice și funcționale favorizează obstrucția bronșică: orizontalizarea coastelor, numărul redus de fibre musculare ale diafragmului, hiperplazia glandelor mucoase, imaturitatea musculaturii netede bronșiolare. Severitatea infecției cu VSR

este influențată major de vârstă (sub 3 luni), anumiți factori de mediu (alimentație artificială, aglomerație, expunere la fum de țigară) și/sau condiții patologice preexistente: prematuritate, malnutriție, displazie bronho-pulmonară, fibroză chistică, sindroame de imunodeficiență.

Patogenie

VSR se multiplică la nivelul epiteliului, determinând necroza celulelor epiteliale, înlocuirea lor cu celule cuboide fără cili și prin aceasta, alterarea mecanismelor locale de apărare. Reacția inflamatorie locală constă în edem și congestie a mucoasei și submucoasei și infiltrat cu limfocite, plasmocite și macrofage. Celulele epiteliale se refac după 3-4 zile, dar celulele ciliare devin funcționale după aproximativ 15 zile.

Obstrucția bronșiolară se realizează prin edem inflamator, hipersecreție de mucus și detritusuri celulare (participarea bronhoconstricției este minimă) și este responsabilă de creșterea rezistenței la trecerea aerului atât în inspir, cît și în expir. Deoarece raza lumenului bronșiolar este mai mică în expir, se realizează mecanimul de supapă care permite intrarea în plămân a unui volum de aer, dar nu și eliminarea lui completă în expir, rezultând sechestrarea aerului în plămân, hiperinflație și creșterea capacității funcționale reziduale. Când obstrucția este completă, absorbția aerului sechestrat determină atelectazie.

Sunt afectate schimburile gazoase, este alterat raportul ventilație/perfuzie (zone subventilate sunt normal perfuzate) și se instalează insuficiență respiratorie cu hipoxie și normo-, ulterior hipercapnie. Frecvența respiratorie este un indicator foarte fidel al gradului de hipoxie- cu cât aceasta este mai mare, cu atât paO_2 este mai mică.

Tablou clinic

Boala este precedată de o rinofaringită acută manifestată prin strănut, rinoree seroasă, febră 38,5-39º C (inconstant), apetit capricios. În perioada de stare, după 1-2 zile, copilul prezintă dispnee de tip expirator, wheezing, polipnee, tuse spastică, frecventă, ineficientă, agitație, dificultăți de alimentație.

Examenul clinic evidențiază semne ale hiperinflației pulmonare: creșterea diametrului antero-posterior al toracelui, hipersonoritate, diminuarea murmurului vezicular. Polipneea se poate însoți de semne variabile ca severitate ale insuficienței respiratorii: tiraj intercostal și subcostal, bătăi ale aripioarelor nazale, balans toraco-abdominal, mișcare de piston a extremității cefalice, geamăt respirator, cianoză. La ascultație se percep raluri bronșice (în special sibilante) și bronșiolare (subcrepitante) diseminate pe ambele arii toracice. Copilul este tahicardic (datorită febrei și/sau hipoxiei). Adesea, ficatul și splina sunt palpabile datorită coborârii acestor organe prin emfizem obstructiv. ***Atenție la posibilitatea de a interpreta greșit cianoza+tahicardie+(falsă)+hepatomegalie drept insuficiență cardiacă !***

Clasificarea bronșiolitei acute în forme ușoare, moderate, severe și foarte severe se face pe baza următorilor parametri: frecvență respiratorie, saturația oxigenului, prezența semnelor de detresă respiratorie, prezența cianozei, caracteristicile murmurului vezicular, starea de conștiență, posibilitatea de hidratare și alimentare orală.

Forma ușoară se însoțește de wheezing și tiraj intercostal puțin marcat, frecvență respiratorie sub 50 resp/min, raport normal inspir/expir (2/1), murmur vezicular fiziologic, SaO_2 peste 90%. Bolnavul se poate hidrata și alimenta oral; simptomatologia se ameliorează în 1-3zile.

În ***forma moderată***, frecvența respiratorie crește la 50-70 resp/min, tirajul este mai accentuat, se modifică raportul inspir/expir în favoarea expirului, murmurul vezicular este diminuat, iar SaO_2 este 88-90%.

Forma severă, de regulă la sugarii cu vârstă mică (sub 3 luni), mai ales prematuri sau cu afecțiuni subiacente (boli pulmonare, cardiopatii congenitale, boli neuromusculare, deficite imune) se caracterizează prin tahipnee peste 70 resp/min, cianoză, tiraj marcat, geamăt expirator, murmur vezicular diminuat, alterarea stării generale și a senzoriului, dificultăți de alimentare și hidratare orală, tulburări de perfuzie tisulară (marmorarea tegumentelor, prelungirea timpului de recolorare capilară peste 2 secunde), SaO_2 sub 88-90%.

În ***formele foarte severe***, dispneea este marcată sau apare epuizarea respiratorie, cianoza este intensă, difuză; se asociază bradicardie, hipotensiune arterială, crize de apnee, alterarea gravă a stării de conștiență, SaO_2 sub 86-88% .

Investigații paraclinice

Pulsoximetria este indicată la toți copiii cu bronșiolită acută și detresă respiratorie. Hipoxemia este definită de valori ale saturației oxigenului sub 92%.

Gazometria sanguină se recomandă în formele severe pentru diagnosticul acidozei respiratorii și hipercapniei.

Hemoleucograma este, de obicei, normală. Pozitivarea proteinei C reactive este sugestivă pentru suprainfecția bacteriană.

Radiografia toracică nu este recomandată de rutină, ci doar în formele severe și în cazurile cu pneumopatii sau cardiopatii preexistente. Aceasta evidențiază hiperinflația pulmonară prin creșterea diametrului antero-posterior al toracelui, coborârea diafragmului, orizontalizarea coastelor, lărgirea spațiilor intercostale și hipertransparență pulmonară difuză, mai accentuată bazal și retrosternal. Accentuarea desenului peribronhovascular este constantă. În 30% din cazuri, se pot asocia atelectazii sistematizate (segmentare sau lobare) sau mai frecvent, nesistematizate (aspect de opacități floconoase cu limite imprecis delimitate).

Identificarea virusului se poate face prin reacții de imunofluorescență directă, ELISA sau culturi din secrețiile nazofaringiene, dar nu se recomandă de rutină deoarece identificarea etiologiei rar schimbă atitudinea terapeutică.

Ionograma poate evidenția hipernatremie prin secreție inadecvată de hormon antidiuretic.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte afecțiuni însoțite de dispnee:

- dispnee inspiratorie: epiglotita, laringita acută subglotică, abcesul retrofaringian;
- dispnee mixtă: bronhopneumonie;
- dispnee expiratorie prelungită cu sau fară exacerbări intermitente: displazia bronho-pulmonară, anomalii vasculare de arc aortic, mucoviscidoză, deficit de $alfa_1$ antitripsină, malformații cardiace congenitale, boală de reflux gastroesofagian, mase mediastinale (tumori, adenopatii), bronșiectazie, diskinezie ciliară, deficit de IgA secretor.

Primul episod de bronșiolită acută este dificil de diferențiat de o criză de astm bronșic precipitat de o infecție. Pledează pentru diagnosticul de astm bronșic: repetabilitatea crizelor, terenul atopic, creșterea IgE totale, răspunsul favorabil și prompt la medicația bronhodilatatoare.

Tratament

Tratamentul este individualizat funcție de forma de severitate a bolii.

Majoritatea copiilor pot fi supravegheați la domiciliu cu condiția complianței familiei care este instruită să solicite asistență medicală în caz de febră, tahipnee, cianoză, alterarea stării generale care împiedică hidratarea și alimentația orală. Spitalizarea devine obligatorie în următoarele situații: vârstă mică (sub 12 săptămâni), afecțiuni cardiopulmonare preexistente, sindroame de imunodeficiență, prematuritate (vârstă gestațională sub 34 săptămâni), polipnee (peste 70 resp/minut), SO_2 sub 92%, prezența opacităților sugestive pentru atelectazie sau focare de condensare pe radiografia toracică.

Mijloacele de tratament standard sunt reprezentate de:

- hidratare orală sau în formele severe, pe sondă nazogastrică sau intravenos;
- aspirarea secrețiilor nazofaringiene, după instilații cu ser fiziologic călduț - înainte de fiecare prânz, înainte de terapia inhalatorie și ori de câte ori este nevoie;
- oxigenoterapie la orice copil cu hipoxemie (SaO_2 sub 92%), cu oxigen purificat, umidifiat și încălzit. Administrarea oxigenului se face cu izoleta, masca, cortul sau canula nazală. Concentrația optimă de oxigen este cea care menține SaO_2 peste 92%;
- poziționare antireflux, la un unghi de 35-40 față de orizontală, cu capul puțin ridicat și în ușoară extensie.

Sedarea este contraindicată formal datorită riscului de depresie a centrului respirator, agitația fiind indicator al hipoxemiei.

Mijloace de tratament controversate

Antibioterapia nu se recomandă de rutină în bronșiolita acută întrucât etiologia este virală, iar suprainfecția bacteriană este rară. Se acceptă în cazurile în care nu se poate exclude cert suprainfecția bacteriană, mai ales la sugarii cu vârsta sub 3 luni sau cu handicapuri biologice și când există indicii de suprainfecție bacteriană (leucocitoză cu neutrofilie și devierea la stânga a formulei leucocitare, proteina C reactivă crescută, opacități pe radiografia toracică). Se pot folosi Cefuroxim 50 mg/kg/zi în două prize sau Amoxicilină-Clavulanat 40 mg/kg/zi în două prize, asociate sau nu cu un macrolid – Claritromicină 15 mg/kg/zi în două prize.

Medicația antivirală (Ribavirin) în aerosoli sau cu nebulizator adecvat, 12-18 ore/zi pentru o perioadă de 3-7 zile este limitată la următoarele situații: malformații cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară, afecțiuni pulmonare preexistente, afecțiuni neuromusculare, sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită.

Corticoterapia sistemică nu se recomandă de rutină în formele ușoare și medii; este acceptată în formele severe de boală. Se pot folosi Hemisuccinatul de hidrocortizon 10 mg/kg/zi în 4 prize sau Dexametazona 0,1-0,2 mg/kg/zi în 2 prize.

Medicația bronhodilatatoare este considerată ineficientă datorită rolului minor al bronhospasmului în patogenia bolii și substratului anatomic (fibre musculare netede bronșice) slab reprezentat la sugar. În cazurile severe, la copiii cu vârsta peste 6 luni, sub strictă supraveghere se poate folosi Adrenalina sau Salbutamolul în aerosoli.

Evoluție. Complicații. Prognostic.

Perioada critică a bolii este reprezentată de primele 48-72 de ore, când insuficiența respiratorie poate fi severă și însoțită de acidoză necompensată.

Complicațiile bolii sunt reprezentate de convulsii (expresie a edemului cerebral acut), deshidratare acută (prin hiperventilație, febră și lipsă de aport), crize de apnee (mai ales, sub vârsta de 2 luni), pneumotorax, pneumomediastin, insuficiență cardiacă.

Rata de suprainfecție bacteriană este relativ redusă, dar otita medie cu *Hemophilus Influenzae* sau *Streptococcus pneumoniae* se asociază în primele zece zile în 60% din cazuri.

Vindecarea survine după 7-12 zile, deși modificările radiologice pot persista un timp mai îndelungat.

În 25-50% din cazuri, boala evoluează într-un singur episod și nu are consecințe pentru viitorul funcției pulmonare; în 50-75% din cazuri, evoluează cu episoade recurente de wheezing asociate infecțiilor virale, fără ca această evoluție să poată fi prevăzută la primul episod. Riscul de recurență este mai mare în primul an (75%) și scade ulterior (58% în al doilea an).

Mortalitatea este 1-2%, mai crescută (3%) la sugarii cu boli cardiopulmonare subiacente.

II.5. PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

(pneumonia francă lobară)

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae

Definiție

Infecție pulmonară produsă de *S. pneumoniae*, cu distribuție lobară sau segmentară.

Etiopatogenie

S. Pneumoniae (pneumococul) este cea mai frecventă cauză de pneumonie bacteriană la toate vârstele. Pneumococul este un coc Gram pozitiv, încapsulat, alungit sau lanceolat, dispus caracteristic în diplo. Capsula polizaharidică este structura care conferă patogenitate și pe baza căreia au fost identificate peste 90 de serotipuri distincte; distribuţia acestora diferă în funcţie de zona geografică şi vârstă (copiii au o altă distribuţie serotipică decât adultul).

Pneumococii colonizeaza în mod obișnuit cavitatea nazală si faringele; proporția purtătorilor sănătoși (portaj nazofaringian) este estimată la 5% la adulți și 30% la copii. Progresia de la starea de purtător sănătos la infecție pneumococică noninazivă (otită, sinuzită, pneumonie) sau invazivă (meningită, septicemie) este condiționată de factori de patogenitate a tulpinii bacteriene și factori care țin de organismul gazdă: vârsta mică (sub 5 ani), absența vaccinării, expunerea la fumul de țigară, alimentația artificială, infecții virale anterioare, alergie, malnutriție, asplenie congenitală sau splenectomie, imunodeficiențe congenitale sau dobândite (corticoterapie, leucemii, limfoame).

Tablou clinic

Tabloul clinic clasic de pneumonie francă lobară apare de obicei la adolescenţi şi adulţi.

Debutul este brusc în plină stare de sănătate prin frison, febră, junghi toracic și tuse. Aproximativ 50% dintre bolnavi relatează o infecție respiratorie acută superioară în urmă cu 2-

10 zile. Frisonul inaugural este, de obicei unic, asociat cu cefalee și/sau vărsături, dar invariabil urmat de febră (39-40ºC). Frisoanele repetate sugerează apariția complicațiilor. Junghiul toracic are caracterele durerii pleurale, fiind accentuat de tuse și respirație; localizarea durerii poate sugera sediul pneumoniei (durere în umăr în pneumonia de lob superior, durere abdominală în pneumonia lobului inferior). Tusea inițial seacă, iritativă devine ulterior productivă cu expectorație caracteristic ruginie, alteori franc hemoptoică sau purulentă.

Afectarea stării generale se însoțește de transpirații, dispnee moderată, uneori confuzii/delir, mialgii, oligurie, hipotensiune arterială, herpes nasolabial (10% cazuri).

Perioada de stare se caracterizează prin febră, modificări variate ale stării de conștiență, congestia pometului pe partea afectată, distensie abdominală, meningism.

La copilul mare și adolescent, examenul aparatului respirator evidențiază elementele sindromului de condensare - reducerea amplitudinii mișcărilor respiratorii de partea bolnavă, matitate sau submatitate, vibrații vocale bine transmise sau accentuate, respirație suflantă sau suflu tubar, raluri crepitante accentuate de tuse.

La sugari și copiii mici, manifestările clinice sunt nespecifice: stare toxică, febră, tuse, meteorism abdominal, diaree, vărsături, uneori marcat sindrom funcțional respirator - dispnee cu tahipnee, tiraj generalizat, tuse, geamăt, bătăi ale aripioarelor nazale, cianoză, respirație suflantă, expir prelungit, raluri bronşice difuze, murmur vezicular diminuat sau aspru, cu sau fără suflu tubar.

Investigații paraclinice

- Investigații biologice - leucocitoză (frecvent între 15.000- 25.000/mm^3) cu devierea la stânga a formulei leucocitare, sdr biologic inflamator marcat.
- Examen microscopic al sputei urmat de cultură şi antibiogramă.
- Hemocultura - pozitivă (20-30% din cazuri), mai ales în primele zile de boală.
- Radiografia toracică confirmă condensarea pneumonică în forma tipică ca o opacitate omogenă de intensitate subcostală, cu formă triunghiulară cu vârful la hil și baza la periferie. La copilul mic, imaginea radiologică poate îmbrăca aspect de pneumonie interstițială.
- Investigații serologice – determinarea antigenului capsular specific prin tehnici speciale.

Diagnosticul pozitiv

Este facil în formele tipice, se bazează pe date clinice (debut brusc, frison, febră, junghi thoracic, sindrom de condensare pulmonară cu spută ruginie și herpes), date radiologice, examene bacteriologice şi serologice.

Diagnostic diferențial

- Afecțiuni pulmonare cu aspect clinico-radiologic asemănător - TBC, atelectazie pulmonară, abces pulmonar, aspiraţie de corp străin;
- Pneumonii cu etiologie diferită (*Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Staphilococcus aureus).*

Tratament

Tratament igieno-dietetic – hidratare adecvată, repaus la pat, regim hidro-zaharat inițial, apoi alimentație corespunzătoare vârstei pe măsura ameliorării apetitului și stării generale.

Tratament etiologic - Penicilina G 50.000U/kg/zi în patru doze zilnice, timp de 7-10 zile, dar cel puțin încă 72 ore după defervescență. În caz de alergie sau rezistență la Penicilină, se pot utiliza Amoxicilină + Clavulanat 50 mg/kg/zi în două prize per os, cefalosporine (Ceftriaxonă 50-100 mg/kg/zi iv sau im, 1-2 prize zilnice, Cefotaxime 50-100 mg/kg/zi iv sau im, două prize zilnice), Claritromicină 15 mg/kg/zi în două prize per os, Clindamicină 20 mg/kg/zi în trei prize zilnice.

Tratament simptomatic - antitermice, antialgice (Paracetamol, Ibuprofen), mucolitice.

Evoluție

Sub antibioterapie, febra scade în 24-36 de ore, în paralel cu ameliorarea semnelor generale, tusei și durerii toracice. Opacitatea radiologică dispare în 10- 14zile. Persistența opacității mai mult de trei săptămâni necesită investigații suplimentare .

Complicații

- Pleurezia parapneumonică, serofibrinoasă în cantitate mică sau moderată.
- Pleurezia purulentă (empiemul pleural) - rar (5% din bolnavii netratati, 1% din cazurile tratate). Se însoțește de febră, stare toxică, durere continuă, cantitate medie/mare de lichid. Necesită, alături de antibioterapie, puncție evacuatorie sau toracotomie-minimă cu instituirea unui tub de dren .
- Abcesul pulmonar -foarte rar (pneumococul nu produce necroză tisulară), posibil în coinfecția cu germeni anaerobi.
- Atelectazie prin dopuri de mucus care nu pot fi evacuate prin tuse, sugerată de persistența imaginii radiologice care are caracter retractil.
- Complicații la distanță–rare: pericardită, artrită, osteomielită, septicemie, icter.

II.6. PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ (STAFILOCOCIA PULMONARĂ)

Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină
Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae

Definiție

Pneumonia stafilococică (pneumonia primitiv abcedantă) este o infecție pulmonară acută, mai frecventă la sugari. Reprezintă 5% dintre pneumoniile copilului și una dintre cele mai grave forme clinico-evolutive. Afectarea pleurală concomitentă sau consecutivă justifică denumirea de stafilococie pleuro-pulmonară.

Etiologie

Factorul determinant este stafilocul auriu (*S auriu*) coagulazo-pozitiv, germene Gram pozitiv care formează pe frotiuri lanțuri scurte sau aglomerări caracteristice cu aspect de ciorchine de strugure. *S auriu* colonizează pielea și mucoasele normale. Aproximativ 15% dintre adulți, 50% dintre copiii care frecventează colectivitatea și 60-90% dintre nou-născuți sunt purtători de *S auriu* la nivelul mucoasei nazale. Purtătorii sănătoși de germeni reprezintă sursa de contaminare a mediului (aer, praf, suprafețe, instrumentar medical, etc).

Gravitatea manifestărilor clinice se explică prin capacitatea slab imunogenă a infecției și virulența germenului care îi conferă proprietăți necrozante, toxice și rezistență la antibiotice.

Factorii de virulență ai *S aureus* sunt *componente ale peretelui celular* (peptidoglicani, acid teicoic, capsula, proteina A), *enzime* (catalaza, coagulaza, hemolizine, lipaza, β lactamază, leucocidină), *toxine* (enterotoxine A-E, exfoliatine A-B, toxina sindromului șocului toxic).

Particularități ale *S auriu* cu importanță în patogenia bolii:

❖ aderența tisulară crescută, mediată de acidul teicoic din peretele celular și exacerbată de infecțiile virale sau disfuncția celulelor ciliate epiteliale;

❖ posibilitatea de penetrare a barierelor fizice de apărare (piele, mucoase);

❖ depășirea mecanismelor umorale de apărare (proteina A din peretele celular are capacitatea de a absorbi $IgG_{1, 2, 4}$ serice, de a bloca opsonizarea și fagocitarea germenilor);

❖ coagulaza, responsabilă de formarea de microtromboze vasculare în teritoriul cărora germenii sunt protejați de pătrunderea polimorfonuclearelor și antibioticelor (determină apariția de microabcese);

❖ stafilokinaza (fibrinolizina), activator al plasminogenului cu acțiune fibrinolitică, devenind activă după două-trei zile de la constituirea trombozelor, făcând posibilă diseminarea germenilor, iar prin fragmentarea trombilor determină embolii septice;

❖ β lactamaza responsabilă de rezistența la Peniciline;

❖ α toxina cu acțiune distructivă asupra peretelui celular (astfel produce necroză tisulară) și agregantă trombocitară;

❖ β hemolizina cu acțiune hemolitică;

❖ enterotoxinele responsabile de manifestările digestive (vărsături, diaree, hipotensiune).

În țesuturile infectate, multiplicarea bacteriană este urmată de apariția unui puroi vâscos în care penetrabilitatea antibioticelor este redusă.

Factorii favorizanți ai infecției cu S auriu sunt: vârsta mică (30% din cazuri apar la nou-născut, 70% din cazuri – la sugar), malnutriția protein-calorică, piodermita sau infecțiile virale recente (rujeola, varicela), antibioterapia repetată și/sau prelungită, imunodeficiențele, diabetul zaharat, mucoviscidoza.

Boala este mai frecventă în sezonul rece (octombrie-aprilie). Severitatea bolii la sugarii cu vârsta sub 3 luni este justificată de faptul că infecția este, adesea, nozocomială cu tulpini multirezistente la antibiotice.

Calea de transmitere este cel frecvent aerogenă; în acest caz, leziunile sunt localizate unilateral, predominant la nivelul plămânului drept și nu există, cel puțin inițial, focare extrapulmonare. Calea de infectare hematogenă, deși mult mai rară, este posibilă; în acest caz, afectarea pulmonară este bilaterală.

Indiferent de calea de pătrundere, leziunea pulmonară inițială este reprezentată de mici focare de multiplicare bacteriană cu centru necrotic în interiorul cărora vasele sunt trombozate.

Confluarea acestora determină apariția de *microabcese* (pneumonie primitiv abcedantă). Conținutul purulent al abceselor pulmonare se poate evacua prin fistulizare într-o bronhie vecină, în pleură (piotorax) sau în ambele (piopneumotorax). Prin evacuarea conținutului abcesului și necroza septurilor interalveolare apar bule de emfizem (pneumatocele). Pneumatocelele pot conflua, se pot rupe în cavitatea pleurală (pneumotorax) sau în mediastin (pneumomediastin).

Tablou clinic

Debutul bolii este brutal cu febră ridicată, tuse și dispnee.

În ***perioada de stare***, rapid instalată, se conturează manifestări generale, manifestări respiratorii și manifestări digestive.

*Manifestările general*e cuprind stare generală sever alterată, toxică, febră, paloare cutanată, letargie sau agitație.

Manifestările respiratorii funcționale sunt importante, dar nespecifice, adesea în contrast cu semnele fizice sărace: tuse, polipnee, cianoză perioronazală, geamăt expirator, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal și subcostal.

Examenul fizic al aparatului respirator obiectivează modificări variabile funcție de leziunile subiacente:

- sindrom de condensare pulmonară înainte de apariția revărsatului pleural: submatitate, bronhofonie, respirație suflantă, raluri crepitante;
- sindrom pleural după constituirea empiemului pleural: matitate lemnoasă, reducerea excursiilor costale la nivelul hemitoracelui afectat, abolirea transmiterii vibrațiilor vocale și murmurului vezicular;
- sindrom cavitar în caz de bule de emfizem gigant sau pneumotorax: hipersonoritate, suflu cavitar.

Manifestările digestive constau în refuzul alimentației, vărsături, scaune diareice, meteorism abdominal prin ileus paralitic toxic (foarte sugestiv pentru diagnostic).

Asocierea febră+stare toxică+dispnee+meteorism abdominal este extrem de caracteristică pneumoniei stafilococice.

Uneori, se instalează semnele șocului septic: extremități reci, tegumente marmorate, tahicardie, hipotensiune arterială, oligurie, tulburări senzoriale.

Perceperea crepitațiilor subcutanate la baza gâtului sau agravarea brutală a simptomatologiei cardio-respiratorii este sugestivă pentru instalarea penumomediastinului.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma evidențiază constant anemie inflamatorie (normocromă, normocitară, normosideremică), leucocitoză cu neutrofilie și devierea la stânga a formulei leucocitare; leucopenia este rară și este semn de prognostic sever. Reactanții de fază acută sunt intens pozitivi.

Investigațiile microbiologice (examen direct în colorație Gram, cultură) încearcă izolarea *S. auriu* în sânge (hemoculturi pozitive 10-20%), aspiratul laringo-traheal, lichidul pleural. Cultura pozitivă a exsudatului nazal nu are valoare pentru diagnosticul etiologic dată fiind incidența crescută a purtătorilor sănătoși.

Radiografia toracică evidențiază modificări variabile funcție de momentul examinării și evoluția bolii. Pneumonia stafilococică este una dintre puținele situații în care examenul

radiologic poate aduce o sugestie etiologică. Dinamica modificărilor radiologice, uneori foarte rapidă, justifică repetarea radiografiei toracice zilnic sau la două zile în prima săptămână de evoluție.

Delimitarea clasică a celor patru stadii clinico-radiologice (stadiul interstițial, abcedant, pleuretic și bulos) nu mai este acceptată astăzi pentru că stadiul interstițial inițial este atribuit infecției virale din antecedentele recente, iar abcesele, bulele și pleurezia pot evolua concomitent sau succesiv.

Aspectul radiologic inițial se caracterizează prin opacități nodulare, imprecis delimitate, diseminate. Sunt rare opacitățile segmentare sau lobare.

Aceste opacități sunt înlocuite ulterior de imagini hidroaerice care apar prin abcedarea și evacuarea puroiului în arborele traheobronșic, localizate bilateral (20% cazuri), dar mai frecvent la nivelul plămânului drept (65% din cazuri).

Implicarea pleurală este constantă, dar variabilă. Se traduce fie doar printr-o voalare de sinus costodiafragmatic, fie prin opacitate pleurală masivă. Piopneumotoraxul are o imagine radiologică caracteristică sub formă de imagine hidroaerică cu nivel orizontal de delimitare între conținutul aeric și lichidian, imagine care colabează plămânul spre hil. Această imagine maschează leziunile parenchimatoase subiacente care devin vizibile doar după reexpansionarea plămânului.

Bulele de emfizem (pneumatocele) sunt caracteristice infecției stafilococice (90% din cazuri), dau nu patognomonice. Pot să apară și în pneumonia cu Klebsiella pneumoniae, bacili Gram negativi, Haemophilus Influenzae, etc.

Vindecarea clinică precede vindecarea radiologică; persistența unor penumatocele asimptomatice poate fi demonstrată săptămâni sau luni după infecția acută.

Examinarea lichidului extras prin puncție pleurală arată aspect macroscopic purulent, vâscos sau piosanguinolent cu caracteristicile unui exudat (proteine > 3 g/l), densitate >1016, glucoză < 60 mg/dl, pH<7,3; celularitate dominată de polimorfonucleare neutrofile >1000/mm^3 (frecvent >30000/mm^3).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al pneumoniei stafilococice se formulează pe criterii *anamnestice* (infecție respiratorie virală, infecție cutanată sau mastită maternă în anamneza recentă), *clinice* (tablou de insuficiență respiratorie acută cu febră și stare toxică la un sugar sau copil mic), *microbiologice* (hemoculturi sau culturi pleurale pozitive pentru S. auriu coagulazo-pozitiv), *radiologice* (una sau mai multe leziuni caracteristice al căror aspect se schimbă foarte rapid: opacități nodulare, pneumatocele, pleurezie, pneumotorax).

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- *Pneumonia pneumococică și cu bacili Gram negativi* (E Coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa) pot îmbrăca aspect radiologic abcedant; examenul microbiologic, efectuat înaintea inițierii antibioterapiei poate tranșa etiologia;
- *Bronșiolita acută* evoluează cu febră și sindrom funcțional respirator, dar starea generală este bună, investigațiile biologice obiectivează evoluția unei infecții virale (leucopenie

sau leucocitoză cu limfocitoză, reactanți de fază acută negativi), iar aspectul radiologic este de infiltrație interstițială pe fond de emfizem difuz;

- *Aspirația de corp străin radiotransparent* – sindromul de insuficiență respiratorie acută are debut brusc, în plină stare de sănătate aparentă, în timpul jocului sau prânzului, modificările ascultatorii și radiologice (opacitate cu caracter retractil) sunt localizate la nivelul unui singur plămân. În absența anamnezei sugestive și a sancțiunii terapeutice prompte (extragere prin bronhoscopie), aspirația de corp străin se poate complica cu abces pulmonar;
- *Malformațiile pulmonare* (chist pulmonar sau emfizem pulmonar congenital) se traduc radiologic prin imagini hipertransparente care evoluează în afebrilitate. Suprainfecția secundară a acestora este posibilă și creează dificultăți de diagnostic;
- *TBC pulmonară* are context epidemiologic (contact cu o persoană bolnavă), asociază adenopatie hilară, IDR cu 5 U PPD este pozitivă;
- *Chistul hidatic pulmonar*, parțial evacuat și suprainfectat.

Tratament

Pneumonia stafilococică se tratează obligatoriu în spital.

Tratamentul etiologic trebuie să fie rapid instituit și energic. Funcție de evoluția clinico-radiologică, durata acestuia este de 3-6 săptămâni. Terapia se administrează inițial intravenos; după 72 ore de afebrilitate, se poate trece la administrarea orală.

Antibioterapia singură nu este suficientă dacă nu realizează concomitent drenajul colecțiilor purulente.

Frecvența crescută a tulpinilor de stafilococ meticilino-rezistent impune mai mult decât în alte situații etiologice, izolarea germenului prin cultură și stabilirea sensibilității la antibiotice. Dacă acest lucru nu poate fi realizat, tratamentul antibiotic se face pe criterii de probabilitate.

În formele ușoare și moderate de boală, poate fi utilizată monoterapia, minim trei săptămâni, cu:

- peniciline semisintetice (Meticilină 200 mg/kg/zi în patru prize, Oxacilină 100-200 mg/kg/zi în patru prize, Dicloxacilină 60-100 mg/kg/zi în patru prize);
- cefalosporine de generația I (Cefalotin 50-100 mg/kg/zi în două prize);
- lincosamide (Clindamicina 20 mg/kg/zi în două prize).

Formele moderate de boală necesită asocierea unui aminoglicozid pentru 7-14 zile: Gentamicină 5-7 mg/kg/zi în două prize; Tobramicină 5-7 mg/kg/zi în două prize; Amikacină 15 mg/kg/zi în două prize sau Netilmicină 7,5 mg/kg/zi în una-două prize.

În formele severe de boală, se recomandă Vancomicina 40 mg/kg/zi în patru prize; Teicoplanin 10 mg/kg/doză, 3 doze la interval de 12 ore, apoi o doză/zi sau Linezolid 20 mg/kg/zi în două prize.

Tratamentul patogenic și suportiv general presupune:

- hidratare orală sau intravenoasă cu o cantitate de 60% din necesarul vârstei;
- oxigenoterapie;
- reechilibrare electrolitică și acido-bazică (când este cazul);
- tratamentului șocului septic (când este cazul);
- transfuzii de masă eritrocitară pentru corectarea anemiei;
- tonice cardiace, diuretice în insuficiența cardiacă.

Tratamentul complicațiilor

Drenajul pleural este indicat precoce pentru a limita riscul fistulei bronhopleurale. Chiar și colecțiile mici trebuie drenate datorită posibilității de evoluție spre închistare, cu atât mai mult revărsatele masive, compresive care colabează plămânul și deplasează mediastinul. Se preferă drenajul activ continuu realizat prin toracotomie minimă, cu tuburi cu diametru suficient de mare pentru a permite trecerea secrețiilor vâscoase.

Evoluție. Complicații. Prognostic.

Pneumonia stafilococică are o evoluție severă, rapid progresivă, imprevizibilă și îndelungată. Prognosticul depinde de vârstă, momentul inițierii tratamentului, severitatea complicațiilor. Factorii de prognostic nefavorabil sunt vârsta mică (nou-născut și sugar sub 3 luni), asocierea cu malformații congenitale de cord, multirezistența la antibiotice, infecțiile nozocomiale.

Empiemul pleural, piopneumotoraxul, pneumatocelele reprezintă aspecte evolutive ale pneumoniei stafilococice și nu sunt considerate complicații ale acesteia.

Complicațiile bolii pot fi:

- toxice - anemie hemolitică, hepatită toxică, nefropatie toxică, coagulare vasculară diseminată;
- septice - artrită, osteomielită, meningită, abces cerebral, septicemie;
- mecanice - pneumotorax, pneumomediastin, bule de emfizem compresive;
- insuficiență cardiacă.

În pofida progreselor înregistrate în domeniul antibioterapiei și tehnicilor de asistare generală și respiratorie, rata mortalității rămâne crescută (10-12%), mai ales la nou-născuții și sugarii de vârstă mică cu malnutriție protein-calorică (25-30%).

II.7. BRONHOPNEUMONIA (PNEUMONIA LOBULARĂ)

Asist. Univ. Dr. Ileana Ioniuc

Bronhopneumonia este o afecțiune acută a căilor aeriene inferioare, de etiologie bacteriană, mai frecventă la sugar şi la copilul mic (sub 3 ani), caracterizată din punct de vedere anatomo-patologic prin focare diseminate de bronhoalveolită.

Etiologia este bacteriană, de obicei fiind precedată de o infecție virală, care prin efectul de distrugere a celulelor epiteliale ciliate favorizează proliferarea bacteriană.

Cel mai frecvent sunt implicaţi, ca unică etiologie sau infecții concomitente, germenii Gram pozitivi (*Streptococcus pneumoniae, Staphilococcus aureus*), Gram negativi (*Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus*) sau anaerobi.

Factorii favorizanţi, prin alterarea mecanismelor naturale generale și locale de apărare antibacteriană, fac posibilă diseminarea și evoluția gravă a bolii. Sunt reprezentați de: vârsta mică; tarele biologice (prematuritate, distrofie, rahitism, anemie), imunodeficiențe (deficite imune primare și secundare, boli maligne, terapie imunosupresivă), malformații bronho-

pulmonare, mucoviscidoza, aspirația de corp străin, manevre medicale invazive (laringoscopia, bronhoscopia, intubaţia traheală); corticoterapia prelungită.

Patogenie și morfopatologie

Pătrunderea germenilor la nivel pulmonar se face in majoritatea cazurilor aerogen, prin traversarea barierelor naturale de apărare, explicând distribuția peribronșică a focarelor de bronhopneumonie și mai rar, pe cale hematogenă – septicemii, cu focare distribuite perivascular.

Leziunile anatomice interesează majoritatea structurilor pulmonare: bronșii, bronșiole, alveole, interstițiu pulmonar, vase sangvine și limfatice, ganglioni mediastinali și uneori pleură.

Leziunea caracteristică este reprezentată de bronhoalveolită supurată care centrează de cele mai multe ori o bronșie– clasicul nodul peribronșic Charcot. Macroscopic acești noduli bronhopneumonici (vizibili prin transparența pleurei viscerale) au aspect de focare congestive rotunde ce alternează cu zone de parenchim normal, cu diametru de câțiva milimetri până la 1-2 cm, uneori confluenți. Microscopic se observă leziuni de alveolită fibrino-leucocitară și hemoragică, distribuite lobular, cu caracter supurativ în zona centrală, zonă în care se află bronșiola aferentă. La nivelul acestei bronșiole se remarcă inflamația mucoasei, uneori necroza peretelui și conținutul serofibrinos sau purulent. În funcție de natura germenului implicat focarele bronhopneumonice pot abceda sau se poate constitui pleurezia serofibrinoasă sau purulentă. Se asociază frecvent adenopatii hilare, leziuni degenerative la nivel hepatic, miocardic, renal și edem cerebral acut de cauză metabolică și infecțioasă.

Tablou clinic

Debutul este insidios, precedat de o infecție respiratorie acută de căi aeriene suprioare manifestată de obicei prin: tuse, obstrucție nazală, coriză, febră. Brusc sau progresiv starea generală se alterează, bolnavul devenind hiporeactiv cu hipertermie (39-40°C – greu reductibilă la metodele uzuale antitermice), dispnee mixtă, cianoză, uneori convulsii în context febril și tulburări digestive (vărsături, diaree, meteorism abdominal).

Perioada de stare este caracterizată prin trei sindroame importante:

1. **Sindromul respirator** – sindrom funcțional sever, alarmant, cu:
   - Tuse frecventă
   - Tiraj subcostal și intercostal
   - Geamăt expirator
   - Dispnee mixtă cu tahipnee
   - Mişcări „de piston" ale capului
   - Bătăi preinspiratorii ale aripioarelor nazale
   - Balans toraco-abdominal
   - Cianoză accentuată progresiv, inițial perioronazală

Examenul clinic relevă aspectele unui proces de condensare pulmonară:

- Percuție - zone de submatitate diseminată,
- Ascultație
- Participarea bronșică - raluri subcrepitante diseminate
- Componenta pneumonică - murmur vezicular diminuat, respiraţie suflantă până la suflu tubar, bronhofonie, raluri crepitante localizate.

2. Sindromul cardiovascular este datorat miocarditei toxice/infecțioase, creșterii rezistențelor vasculare în zona arterei pulmonare, colapsului cardiovascular toxiinfecțios. Se manifestă prin:

- tahicardie sinusală;
- hipotensiune arterială, răcirea și cianozarea extremităţilor cu puls slab perceptibil, timp de recolorare unghială prelungit (semne de colaps cardiovascular);
- semne de cord pulmonar acut:
- cardiomegalie
- tulburări de ritm, ritm de galop
- turgescenţa jugularelor
- hepatomegalie de consistență moale
- reflux hepatojugular
- edeme.

3. Sindromul toxiinfecţios este expresia clinică a afectării organice multiple asociate infecţiei, hipoxiei, acidozei și hipercapniei. Clinic asociază:

- tulburări digestive – vărsături, uneori cu aspect de zaț de cafea, scaune diareice, distensie abdominală prin ileus paralitic (indus de hipoxie, colaps circulator, hipopotasemie), anorexie, sindrom de deshidratare cu tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice;
- semne de insuficienţă renală funcţională: oligurie, azotemie;
- tulburări neurosenzoriale: agitație alternând cu somnolență, uneori comă, convulsii, meningism.

Tabloul biologic

Se evidențiază:

- Hemoleucograma - leucocitoză cu neutrofilie sau leucopenie; frecvent anemie;
- Markeri inflamatori pozitivi;
- Hipoxie, hipercapnie;
- Acidoză mixtă.

Examenele bacteriologice confirmă etiologia prin izolarea bacteriei din:

- Hemocultură;
- Culturi din aspiratul laringo-traheal;
- Culturi din lichid pleural sau puncție-biopsie pulmonară;
- Culturi LCR.

Examenul radiologic este esenţial pentru diagnostic și evidențiază:

- Opacități rotunde, nodulare, diseminate bilateral, rar confluente; uneori – opacități microgranulare, situate perihilar;
- Conturul opacităților este slab delimitat, intensitatea este de obicei subcostală, fără extindere la periferie;
- Reacție pleurală sau pleurezie importantă, în anumite cazuri

Din punct de vedere radiologic, pe baza elementelor anatomopatologice, sunt descrise 4 forme de bronhopneumonie:

1. **Forma cu focare micronodulare diseminate** – pseudogranulică (respectă câmpurile pulmonare periferice şi apicale).

2. **Forma paravertebrală** – de obicei apare la prematuri, nou-născuţi şi distrofici. Aspectul este macronodular, confluent.

3. **Forma hiliobazală** - focare de condensare la nivel hilar şi paracardiac până la unghiurile cardiopulmonare;

4. **Forma segmentară - pseudolobară** - opacitate bine delimitată, triunghiulară, segmentară, omogenă. Apare de obicei după vârsta de 6 luni.

Diagnosticul pozitiv are la bază examenul clinic, datele biologice şi aspectele radiologice:

- criterii clinice: coexistenţa sindromului respirator sever, cardiovascular şi toxi-infecţios;
- criterii radiologice: opacităţi micro sau macronodulare diseminate pe ambele arii pulmonare;
- context biologic de infecţie bacteriană, etiologie sugerată sau dovedită.

Diagnosticul diferențial

Este mai greu de realizat la:

-copii epuizați, la care simptomele neurologice primează (letargie, convulsii, comă, meningism, hipotonie generalizată);

-copii cu bacteriemii severe;

-copii cu tulburări importante ale hemostazei.

Se face cu:

1. bronşiolita edematoasă – absența sindromului toxiinfecţios şi a elementelor radiologice caracteristice;
2. pneumonia pneumococică la sugar - elemente de bronhopneumonie pseudolobară: semne funcţionale respiratorii mai discrete, fără sindrom toxiinfecţios;
3. pneumonii virale - discrepanţă între sindromul funcţional respirator important și sindromul fizic, fără condensare pulmonară;
4. stafilococia pleuro-pulmonară - aspect radiologic caracteristic (pneumatocele, interesare pleurală);
5. tuberculoza pulmonară, în special miliara TBC- contextul epidemiologic, IDR, culturi si examen direct pozitiv pentru BK (spută, spălătură gastrică), absenţa cicatricii BCG;
6. pneumonia cu *Pneumocystis carinii;*
7. pneumonia interstițială limfoidă din cadrul infecțiilor HIV;
8. intoxicaţii cu organofosforate – asociază mioză şi colinesteraze serice crescute;
9. aspirația de corp străin;
10. insuficienţa cardiacă, decompensări cardiace la copiii cu cardiopatii congenitale.

Tratament

Evoluția severă și riscul vital important face obligatorie internarea nou-născuților, sugarilor și copiilor cu bronhopneumonie în secții specializate și monitorizarea constantă a funcțiilor vitale.

Tratamentul etiologic – inițial empiric, în funcție de etiologia specifică pe vârste:

❖ la nou-născuți și sugarii sub 3 luni (germeni Gram negativi, streptococi grup B sau D, stafilococ, pneumococ):

- dublă asociere Ampicilină 100 mg/kg/zi + Gentamicină 5 mg/kg/zi sau
- triplă asociere Ampicilină 100 mg/kg/zi + Gentamicină 5 mg/kg/zi (sau alt aminoglicozid - Netilmicina) + Oxacilină 100 mg/kg/zi (+ terapie antistafilococică)
- cefalosporine de generația II (Cefuroxim, Cefamandol) sau generația III (Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim) în monoterapie;

❖ la sugarii peste 3 luni și la copil, alegerea inițială are la bază tot etiologia specifică pe vârste și ulterior rezultatele examenelor microbiologice:

❖ Bronhopneumonia cu *Haemophilus influenzae*:

- Ampicilină sau Cloramfenicol (tulpini rezistente la Ampicilină) 50 mg/kg/zi sau
- Cefalosporine gen. II sau gen III în monoterapie.

Durata tratamentului este de 7-10 zile, i.v.; în caz de evoluție favorabilă, antibioterapia se continuă încă 7 zile până la completă vindecare. În caz de răspuns nefavorabil, o alternativă la tratament o reprezintă asocierea Ticarcilină + Acid clavulanic.

Tratamentul patogenic:

➢ corecţia hipoxiei – oxigenoterapie;

➢ corectarea dezechilibrului acidobazic și hidroelectrolitic;

➢ combaterea edemului cerebral – Manitol 1-2 g/kg/zi, în 4 prize, 30 minute;

➢ tratamentul insuficienţei cardiace - tonice cardiace (Digoxin 0,04 mg/kg/zi) şi diuretice de ansă (Furosemid, 1mg/kg/zi);

➢ combaterea șocului endotoxinic (rar asociat);

➢ corecția anemiei severe - transfuzie de masă eritrocitară

Tratamentul simptomatic:

➢ combaterea febrei;

➢ aspirarea mecanică a secreţiilor;

➢ aerosolizare cu fluidifiante/mucolitice, drenaj postural;

➢ tratamentul convulsiilor si agitației – Diazepam, Fenobarbital (precauție: efectul depresor asupra centrilor respiratori);

➢ combaterea meteorismului abdominal.

Tratamentul de susţinere:

➢ administrare de vitamine;

➢ gamaglobuline intravenoase;

➢ asigurarea aportului caloric minim necesar.

Complicații. Evoluție. Prognostic.

Depind de:

- Vârstă – evoluție gravă la vârstă mică
- Statusul imun
- Asocierea unor malformații congenitale

- Etiologie si rezistența la antibiotice.

Complicaţii

Generale:

- Toxice – miocardită, hepatită, nefrită;
- Septice – meningită, septicemie, endocardită, pericardită;
- Metabolice – sindrom de deshidratare acută, dezechilibre ionice, hipoglicemie, hipocalcemie;
- Neurologice – edem cerebral.

Locale

- Abces pulmonar;
- Pleurezii;
- Mediastinită supurată;
- Piopneumotorax.

Prognosticul este grevat de apariția complicațiilor, dar de obicei sub tratament corect evoluţia este favorabilă. La sugarii cu vârstă mică și cu tare biologice multiple mortalitatea este ridicată.

II.8. PNEUMONIILE VIRALE

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae

90% dintre inflamațiile parenchimului pulmonar, respectiv alveolele și/sau interstițiul pulmonar sunt determinate de infecții virale care afectează, în mod caracteristic, concomitent sau succesiv, difuz, întreg tractul respirator. Infecțiile bacteriene survin rareori ca infecții primitive, cel mai frecvent bacteriile se grefează pe terenul pregătit de infecția virală.

Etiologie

Toate virusurile cu tropism respirator pot determina afectare pulmonară la copil, dar cel mai frecvent implicate sunt virusul sincițial respirator (marea majoritate a copiilor sunt infectați până la vârsta de 5 ani), virusurile gripale și paragripale, rinovirusurile, adenovirusurile. Funcție de vârstă, spectrul etiologic al pneumoniilor virale este dominat la copilul mic și în special la sugarul cu vârsta sub 6 luni, de virusul sincițial respirator și virusurile paragripale, iar la copilul mare și adolescent, de virusurile gripale.

Alte virusuri (citomegalovirus, virusul rujeolei, virusul varicelo-zosterian, virusul herpes simplex, virusul Ebstein Barr) determină afectare multisistemică, inclusiv pulmonară.

Studiile epidemiologice recente demonstrează că 30% dintre pneumoniile comunitare sunt coinfecții viro-bacteriene.

Manifestări clinice

Boala debutează brusc după o infecție respiratorie superioară manifestată prin febră, coriză, agitație, refuzul alimentației. Simptomatologia clinică se conturează în 2-3 zile și se caracterizează prin febră moderată, tuse ineficientă, dispnee expiratorie și polipnee (copilul mic), durere toracică (copilul mare). La sugar se pot instala semne variabile ca intensitate de detresă

respiratorie: tiraj intercostal și subcostal, bătăi ale aripioarelor nazale, cianoză. Polipneea este cel mai important element predictiv pentru diagnosticul de pneumonie, mai ales la sugar și copilul mic.

Ascultația pulmonară poate fi normală sau pot fi percepute ronchusuri, raluri sibilante sau subcrepitante.

Este caracteristică pneumoniei virale, discrepanța între tabloul clinic zgomotos și sărăcia examenului clinic obiectiv, tusea și polipneea fiind adesea singurele manifestări clinice.

Infecția cu virusurile gripale se poate însoți de convulsii, iar pneumonia cu adenovirusuri de tulburări gastrointestinale și modificarea stării de conștiență.

Investigații paraclinice

Radiografia toracică evidențiază accentuarea interstițiului pulmonar, mai ales perihilar și hiliobazal bilateral, uneori semne de hiperinflație (emfizem generalizat) sau tulburări de ventilație (atelectazie segmentară sau lobară, la sugar – hernie mediastinală). Aceste modificări nu permit, la vârstă mică, diagnosticul diferențial între pneumoniile virale și pneumoniile determinate de Chlamydia.

Pulsoximetria se recomandă la orice copil internat; hipoxemia se corelează cu severitatea bolii.

Identificarea agentului etiologic se poate face prin culturi, detecția antigenelor virale din secrețiile nazofaringiene sau evidențierea creșterii în dinamică a anticorpilor serici specifici.

Hemoleucograma poate evidenția leucocitoză cu limfocitoză sau leucopenie.

În practică, este adesea dificil de diferențiat pneumonia virală de cea bacteriană pentru că nu există criterii sigure clinico-biologice și radiologice. Pledează pentru *etiologia virală* vârsta mică, febra sub 38,5°C, wheezing-ul, modificările radiologice de infiltrație interstițială, hiperinflație, atelectazie lobară sau segmentară. Sugerează *etiologia bacteriană* febra peste 38,5°C, starea toxică, geamătul, modificările radiologice de condensare pulmonară cu/fără revărsat pleural.

Tratament

Formele ușoare, mai ales la vârstă mare pot fi îngrijite la domiciliu. Spitalizarea este recomandată în următoarele situații: sugar mic (sub 3 luni), alterarea stării generale, cianoză, crize de apnee, polipnee (peste 50 resp/min la sugar, peste 40 resp/min la copilul cu vârsta peste 1 an), SpO2 sub 92%, imposibilitatea hidratării orale, imposibilitatea supravegherii atente la domiciliu de către familie.

Tratamentul patogenic și simptomatic este comun în toate cazurile.

Hidratarea este obligatorie pentru fluidifierea secrețiilor. Dacă aceasta nu se poate realiza oral, se folosește calea intravenoasă la un volum de aproximativ 80% din necesarul bazal sub monitorizarea greutății și natremiei pentru a surprinde un eventual sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic.

Oxigenoterapia este recomandată tuturor copiilor cu SpO2 sub 92%. Sedarea este contraindicată datorită riscului de depresie a centrului respirator.

Aspirarea blândă a secrețiilor nazofaringiene are eficiență considerabilă, deoarece eliberează căile respiratorii, obstrucția nazală fiind un factor favorizant al detresei respiratorii la vârstă mică.

Antibioterapia nu previne suprainfecția bacteriană. Se recomandă totuși la sugarul cu vârsta sub 3 luni, cu malnutriție, când nu se poate stabili cert etiologia virală sau există semne de suprainfecție bacteriană (proteina C pozitivă, leucocitoză cu neutrofilie). Se recomandă asocierea de Ampicilină 100-200 mg/kg/zi cu Gentamicină 5-7 mg/kg/zi, 7-10 zile.

Terapia antivirală

Ribavirina poate fi utilizată în aerosoli pentru o durată de 12-18 ore/zi în pneumonia determinată de virusul sincițial respirator la următoarele categorii de pacienți: vârstă mică, sub 6 săptămâni, boli cronice preexistente (malformații cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară sau alte boli pulmonare cronice, imunodeficiențe congenitale sau dobândite). Diluția pentru administrare sub formă de aerosoli este de 20 mg Ribavirină la 1 ml de apă. Durata terapiei este de 3-7 zile.

Amantadina și Rimantadina sunt eficiente în infecția cu virusul gripal A, atât cu viză profilactică la copii nevaccinați antigripal sau concomitent cu vaccinul la copiii cu risc înalt, cât și curativ. Dozele recomandate sunt identice pentru cele două medicamente: 200 mg/zi în 2 prize, oral la sugar, 5 mg/kg/zi (max 150 mg/zi) în două prize după vârsta de un an. Durata terapiei este de 2-7 zile.

In infecția cu virus herpes simplex și virus varicelo-zosterian, se folosește *Aciclovirul* în doză de 30 mg/kg/zi în administrare intravenoasă, în 3 prize zilnice, timp de 5-10 zile (varicelă), respectiv 10-21 zile (herpes simplex).

Infecția cu citomegalovirus beneficiază de tratament cu *Ganciclovir* în doză de 10 mg/kg/zi în 2 prize, intravenos pentru o perioadă de 14-21 zile.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Boala evoluează 10-14 zile, vindecarea completă inițial clinică, apoi radiologică survenind în marea majoritate a cazurilor. Pneumonia virală, în special la vârstă mică poate avea uneori evoluție prelungită; tusea poate persista câteva săptămâni chiar în absența suprainfecției bacteriene.

Suprainfecția bacteriană survine mai ales în infecția cu virusuri gripale sau virusul rujeolei.

Infecția cu adenovirusuri poate determina afectare pulmonară cronică prin leziuni de bronșiolită obiterantă, bronșiectazie sau fibroză pulmonară.

II.9. PNEUMONIILE ATIPICE

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
Dr. Oana Tatiana Miron

Pneumoniile atipice sunt procese inflamatorii acute ale interstițiului pulmonar, asociate sau nu cu fenomene de alveolită, determinate de agenți etiologici nebacterieni și caracterizate prin febră moderată, tuse și polipnee (mai importantă la sugar), examen fizic pulmonar sărac sau normal și imagine radiologică de desen bronhovascular accentuat.

PNEUMONIA CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Poate surveni la orice vârstă, dar este mai frecventă între 5 și 14 ani.

Manifestări clinice

Incubația bolii este de 2 - 3 săptămâni. Debutul bolii este cel mai frecvent insidios cu febră, anorexie, cefalee, mialgii, odinofagie, tuse seacă și mai rar brusc, cu febră ridicată, dispnee, cianoză.

În perioada de stare, febra se menține și tusea devine frecventă, ineficientă, în chinte; în evoluție, tusea poate deveni productivă, cu expectorație mucoasă sau sanguinolentă și se asociază dureri toracice. 30% dintre copiii preșcolari prezintă wheezing. Adeseori, pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae se însoțește de manifestări extrapulmonare, importante pentru evocarea clinică a etiologiei: erupții cutanate, miringită buloasă, eritem nodos, artralgii/artrită, meningoencefalită, poliradiculonevrită, miocardită.

Examenul fizic pulmonar poate fi normal sau pot fi percepute raluri bronșice, subcrepitante sau crepitante, discretă diminuare a murmurului vezicular.

Investigații paraclinice

Radiografia toracică evidențiază, după 4-5 zile de evoluție, desen bronhovascular accentuat, opacități segmentare moderate, imprecis delimitate sau infiltrate reticulo-nodulare localizate la nivelul unui singur lob pulmonar.

Hemoleucograma se caracterizează prin polinucleoză cu neutrofilie și anemie hemolitică cu aglutinine la rece. Prezența aglutininelor la rece este obișnuită (peste 50% cazuri), dar nu este foarte specifică .

Diagnosticul etiologic de certitudine se face prin evidențierea anticorpilor specifici de tip IgM (ELISA) din stadiul acut al bolii sau creșterea în dinamică a anticorpilor de tip IgG de patru ori în interval de două săptămâni (reacție de neutralizare sau fixare de complement).

Tratament

Terapia etiologică presupune administrarea de macrolide, timp de 14-21 zile: Claritromicină 15 mg/kg/zi în 2 prize, oral, Eritromicină 40 mg/kg/zi în 4 prize oral.

Evoluție. Complicații.prognostic.

Sub tratament, vindecarea clinică survine în 2-3 săptămâni cu *restitutio ad integrum*.

Complicațiile sunt rare; sunt raportate anemie hemolitică, purpură tromcitopenică, aplazie medulară, artrită reactivă, meningoencefalită, poliradiculonevrită, miocardită.

PNEUMONIA CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Infecția cu Chlamydia trachomatis este caracteristică nou-născutului care se infectează în cursul nașterii naturale prin contactul cu secrețiile genitale materne infectate. Asocierea cu conjunctivita rezistentă la terapia convențională este foarte sugestivă pentru această etiologie.

Debutul bolii este insidios, după un interval de 3-6 săptămâni după naștere prin tuse frecventă în afebrilitate, în chinte asemănătoare paroxismelor din tusea convulsivă. În evoluție,

prezintă polipnee și cianoză perioronazală pe fondul unei stări generale relativ bune. Se pot asocia crize de apnee, otită medie acută supurată, convulsii.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma poate evidenția eozinofilie.

Radiografia toracică relevă infiltrat interstițial difuz.

Tratamentul etiologic al pneumoniei cu Chlamydia presupune administrarea de macrolide – Claritromicină 15 mg/kg/zi în două prize, oral pentru o perioadă de 3-4 săptămâni.

II.10. PNEUMONIA CU *PNEUMOCYSTIS CARINII*

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae
Dr. Oana Tatiana Miron

Pneumocystis carinii este un protozoar saprofit al căilor respiratorii superioare care devine condiționat patogen în condiții de imunodepresie congenitală (deficite imune celulare sau umorale congenitale) sau dobândită (SIDA, chimioterapie, corticoterapie prelungită). Prematurii și sugarii cu malnutriție severă, mai ales cei plurispitalizați au reactivitate imună diminuată și sunt în mod particular susceptibili la infecția cu germeni oportuniști.

Transmiterea bolii se face prin intermediul chisturilor care rezistă în mediul înconjurător timp de săptămâni sau luni, incubația bolii fiind de 20-60 zile. Singurul organ afectat de infecția cu Pneumocystis este plămânul.

Manifestări clinice

Boala debutează insidios, de obicei la un sugar mic, născut prematur și polispitalizat prin stagnare ponderală în afebrilitate, tuse spastică și polipnee progresivă (până la 80-100 resp/minut). În evoluție, apar semne de insuficiență respiratorie- cianoză inițial perioronazală, apoi generalizată care nu se ameliorează sub oxigenoterapie, tiraj generalizat, bătăi ale aripioarelor nazale, geamăt. Există discordanță între gravitatea manifestărilor clinice și sărăcia examenului clinic obiectiv.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma poate prezenta, deși inconstant, eozinofilie (20-40%).

Radiografia toracică evidențiază din stadiile precoce prezența de microopacități situate inițial perihilar care cuprind ulterior ambele arii pulmonare pe fondul unui desen pulmonar fin granular. Coexistă zone localizate de emfizem care pot evolua cuprinzând suprafețe mai mari. Hipoaerația pulmonară globală conferă aspectul radiologic caracteristic de "geam mat". Nu există adenopatii hilare. Remisiunea clinică este concomitentă cu normalizarea aspectului radiologic pulmonar în 75% din cazuri.

Gazometria sanguină relevă hipoxie (PO_2 sub 60 mm Hg), hipercapnie (PCO_2 peste 50 mm Hg) și acidoză metabolică (pH sub 7,3). Hipercalcemia, consecință a acidozei metabolice este relativ specifică infecției cu Pneumocystis.

ECG poate pune în evidență semne de supraîncărcare a ventriculului drept.

Diagnosticul etiologic este dificil deoarece parazitul nu poate fi cultivat *in vitro*. Tehnici invazive (biopsie pulmonară după toracocenteză, biopsie prin bronhoscopie, puncție transtoracică percutană) permit susținerea cu certitudine a etiologiei prin evidențierea parazitului în alveolele pulmonare, dar sunt greu de acceptat. Mai puțin invazivă este realizarea aspiratului laringotraheal sau spălăturii gastrice, produsul obținut fiind colorat specific – May Grunwald Giemsa pentru evidențierea formelor trofozoide sau Gram-Weigert pentru evidențierea chisturilor.

Tratament

Cotrimoxazolul, combinație de Sulfametoxazol (SMX) + Trimetoprim (TMP) în raport 5:1 are acțiune antiparazitară la doză de 15-20 mg/kg/zi TMP în administrare orală, în patru doze zilnice, timp de 10-14 zile. Poate determina leucopenie, trombocitopenie, anemie megaloblastică, greață, vărsături, dar asigură vindecare în ¾ din cazurile ușoare și medii de boală. Lipsa de ameliorare după 7 zile de tratament sau efectele secundare inacceptabile justifică administrarea celei de-a doua linii terapeutice, Pentamidina.

Pentamidina, chimioterapic cu acțiune antiparazitară și antifungică se administrează pentru o perioadă de 10-14 zile în doză de 3-4 mg/kg/zi, în doză unică, intramuscular. Are efecte toxice hepatice, renale, metabolice (hipoglicemie), hematologice. Administrarea intravenoasă poate fi urmată de hipotensiune arterială severă, motiv pentru care se evită.

Alte alternative terapeutice pentru formele ușoare și moderate de boală sunt asocierea Trimetoprim – Dapsonă, Clindamicină – Primaquină.

Evoluție. Complicații. Prognostic.

Durata medie de evoluție a bolii este de 3 săptămâni.

Cele mai frecvente complicații sunt accidentele mecanice de tip pneumotorax sau pneumomediastin care pot apărea chiar și la copiii neventilați cu presiune pozitivă.

Vindecarea survine lent, în 2-8 săptămâni sub tratament specific, înregistrându-se inițial normalizarea frecvenței respiratorii și a PaO_2 (7-10 zile), apoi ameliorarea imaginii radiologice pulmonare.

Mortalitatea este de 100% în absența tratamentului și 30-50% dacă terapia se administrează după instalarea fenomenelor de insuficiență respiratorie.

II. 11. ASTMUL BRONȘIC

Asist. Univ. Dr. Paula Popovici

Definiţie

Astmul bronşic reprezintă o boală inflamatorie cronică traheobronşică şi pulmonară care determină obstrucţie bronşică recurentă, de durată variabilă, reversibilă parţial la bronhodilatatoare cu durată scurtă de acţiune, ce se manifestă clinic prin dispnee paroxistică expiratorie.

Principalele caracteristici ale bolii sunt:

1. Hiperreactivitatea bronşică

   Elementul obstructiv (bronhomotricitatea este afectată prin dominanţa factorilor bronhoconstrictori).

2. Terenul atopic

Epidemiologie

Astmul bronşic este cea mai frecventă boală cronică a copiilor, având o incidenţă în creştere în România, la acest moment fiind subestimată la 3-4%. Boala debutează frecvent în perioada preşcolară- 80% debutează până la 7 ani şi 50% debutează sub 3-5 ani. Raportul băieţi/fete este în favoarea băieţilor: 3/2-3/1, dar există şi alţi factori favorizanţi (predispoziţie genetică, factori geografici, rasiali şi de mediu).

Fiziopatogenie

Elementul care defineşte astmul este obstrucţia bronşică, parţial reversibilă. Sindromul bronşic obstructiv se poate produce prin convergenţa mai multor mecanisme :

- spasmul musculaturii bronşiolare;
- congestia şi edemul în peretele bronşiolar;
- hipersecreţia de mucus vâscos;
- descuamarea epiteliului bronşic.

Astmul bronşic este o boală genetică multifactorială. A fost demonstrată existenţa unor locusuri genetice care favorizează producerea astmului bronşic. Astfel, cr. 5q este responsabil de HRB, având un situs pentru IL4 cytokine gene cluster ; cr. 11q13 este responsabil de afinitatea crescută a receptorilor pentru IgE ; iar cr. l 14q de a receptorilor pentru antigenele T-cell.

În astmul bronşic apare o inflamaţie pe cale dual㠖citokinică şi pe calea leucotrienelor.

Calea leucotrienelor

În astmul bronşic acţiunea dintre antigene şi IgE iniţiază o cascadă de reacţii enzimatice.

Formarea complexului Ag-IgE declanşează o varietate de reacţii enzimatice la nivelul membranei fosfolipidice, în care sunt implicate sinesterazele, metiltransferazele, fosfolipaza C. Intervenţia metiltransferazei permite transformarea fosfatidiletanolaminei în fosfatidilcolină, bogată în acid arahidonic.

Acidul arahidonic are două căi distincte de metabolizare:

- Calea ciclooxigenazei →prostaglandine, tromboxani →cu efect bronhoconstrictor.

- Calea lipooxigenazei → leucotriene C4, D4, E4 care împreună constituie substanţa lent reactivă în anafilaxie (SRSA), cu efect bronhoconstrictor puternic şi de durată, implicată în producerea şi întreţinerea stării de hiperreactivitate bronşică şi a procesului inflamator →remodelare bronşică.

Calea citokinelor

Legarea complexului Ag-IgE de membrana celulelor efectoare (macrofage, eozinofile, limfocite) determină eliberarea de mediatori vasoactivi, de factori chemotactici pentru leucocite şi citokine, elemente cu rol cheie în patogenia rinitei alergice şi bronhospasmului. Prin intermediul macrofagelor antigenele sunt prezentate limfocitelor T, ducând la proliferarea acestora :

– **Th 1** – stimulate preferenţial de antigene microbiene şi produc IL2, IL3,IFNγ

– **Th 2** – stimulate preferenţial de alergene şi antigene parazitare şi produc IL3, IL4, IL5, IL8, IL10, IL13.

– **IL3**→ mastocite →eliberare de histamină, leucotriene, prostaglandine, interleukine şi proteaze→inflamaţia căilor aeriene.

– **IL4**→ stimulează limfocitele B să producă mari cantităţi de IgE.

– **IL5**→ chemotactism → eozinofile → factor activator plachetar, leucotriene, proteina bazică majoră → inflamaţia căilor aeriene.

– **IL8,IL10** → remodelare bronşică.

– **IL 13** → eotaxină→ eozinofile

Acţiunea sistemelor umorale şi celulare determină în final spasm muscular, mucus, edem cu apariţia bronhoconstricţiei şi a obstrucţiei prin edem şi mucus.

Principalii ***factori de risc*** implicaţi în apariţia astmului bronşic la copil sunt:

Factori predispozanţi:

o Atopia → răspuns imunologic → IgE creşte anormal la antigene normale.

o Sexul → mai frecvent la băieţi decât la fete (sub vârsta de 10 ani la băieţi calibrul bronşic este mai mic şi au un tonus mai crescut al musculaturii bronşice.

Factori cauzali

o Alergenii – pneumoalergenii – sunt cei mai importanţi (praful de casă, acarienii, alergenele de la animalele de casă – pisică, păsări, câine – alergenii din micelii şi mucegaiuri – Aspergillus, Dermatophagoides farinae- polenul – precoce, tardiv – alergenii ocupaţionali – substanţe chimice, detergenţi.

o Medicamente – aspirina, AINS.

o Alimente – crustacee, raci, arahide, coloranţi alimentari, căpşune, lapte vacă, ou.

Factori trigger – declanşează sau întreţin bronhospasmul

o Virozele

o Virusul sinciţial respirator (la sugar), rinovirusuri (la copilul mare).

o VSR-Reovirusuri→ anticorpi specifici IgE pentru virus; realizează blocada β-adrenergică şi creşterea stimulării colinergice. Tahikinina (proinflamatorie) este degradată de endopeptidază, fiind scăzută în viroze. Scad factorii de relaxare din acidul arahidonic

o Factori microbieni – streptococ, candida, aspergillus.

o Factorul psihic – anxietate, hiperemotivitate.

o Efortul, frigul.

o Factori endocrini – modificări ale simptomatologiei la pubertate, cu exacerbarea premenstruală a simptomatologiei

o Refluxul gastroesofagian – tuse spasmodică nocturnă şi pirozis – asociere neîntâmplătoare.

o Factori aditivi – fumatul, toxinele, micromediul

Tabloul clinic

Variază în funcţie de stadiul bolii, cu anumite particularităţi legate de vârstă. Astfel, sunt posibile trei tipuri de manifestări clinice:

1. criza de astm
2. starea de rău astmatic (astmul acut sever)
3. starea intercritică

1.***Criza de astm bronsic*** se caracterizează prin paroxism de dispnee expiratorie reversibilă, repetitivă, sensibilă la bronhodilatatoare. Crizele sunt precedate de un prodrom manifestat prin rinoree, tuse uscată, prurit nazal, agitaţie psihomotorie.

Principalele cauze declanşatoare ale crizei astmatice sunt reprezentate de infecţii respiratorii superioare, emoţie puternică, curenţi de aer rece etc. Debutul este frecvent nocturn (vagotonie), prin criza tipică, cu bradipnee (excepţie se poate întâlni la copilul mic şi sugar unde frecvent întâlnim polipnee), dispnee expiratorie cu tiraj, bătai preinspiratorii ale aripilor nasului, expir prelungit, wheezing, tuse uscată, iar în final umedă, eventual cianoză datorită hipoxiei; febra poate lipsi.

Examenul obiectiv este "bogat", marcat de simptomatologia respiratorie: ortopnee (la copilul mare), emfizem generalizat, torace destins, fixat în inspir, hipersonoritate, tiraj intercostal şi subcostal, expir prelungit (wheezing), diminuarea matităţii precordiale, cianoză periorofacială, apoi generalizată, anxietate. Stetacustic pulmonar se percep raluri bronşice - predominant sibilante, apoi subcrepitante în finalul crizei; lipsesc semnele de condensare pulmonară. Durata crizei variază de la ore la copilul mare până la zile - în special la sugar. Ca o marcă a emfizemului obstructiv se pot palpa ficatul şi splina.

2. *Starea de rău astmatic (astmul acut sever)* reprezintă o urgenţă medicală fiind considerată cea mai importantă cauză de moarte în astmul bronşic: 1-3%. La copil frecvenţa este maximă la vârste mici: 18 luni-4 ani. Se caracterizează prin paroxisme de dispnee expiratorie de mare severitate.

Elementele definitorii ale stării de rău astmatic sunt:

- severitatea clinico-biologică
- durata prelungită a paroxismului: peste 12-24 ore
- lipsa de răspuns la tratamentul bronhodilatator: peste 48 de ore
- anamneza
- date cu valoare de diagnostic:
- istoric de AB sever, numeroase intricări, plus măriri de TI cu crize frecvente, de obicei slab controlate terapeutic
- apariţia manifestărilor sub tratament corticoid sau în cursul sevrajului cortizonic
- răspuns insuficient la bronhodilatatoare.

Etiologia cea mai frecventă poate fi o infecţie respiratorie recentă, abuz de bronhodilatatoare, sedare excesivă, administrare de substanţe psihotrope, inclusiv opiacee (deprimă centrul respirator, diminuă eficienţa tusei, usucă secreţiile bronşice), administrare de aspirină, indometacin, AINS, expunere masivă la alergen, deshidratare acută sau acidoză.

Tabloul clinic are aspect similar crizei de astm bronşic, la care se adaugă elemente de gravitate. Există 3 sindroame, la fel ca în insuficienţa respiratorie acută: respirator, cardiovascular, manifestări neuropsihice.

a. Manifestările respiratorii:

În faza de luptă, la copilul mare, există o atitudine caracteristică, în poziţie aşezată, cu braţele întinse înainte, fixate de pat sau scaun, torace destins, fixat în inspir. Bolnavul evită să vorbească (spune cuvinte, nu fraze). Clinic obiectiv se remarcă cianoză (hipoxie)/ hipersudoraţie (hipercapnie), inspir scurt cu timp marcat, senzaţie de opresiune toracică, expir prelungit, dificil, şuierător (wheezing), respiraţie iniţial cu ritm regulat, tahipneică 40-70 respiraţii/ minut, ulterior respiraţie neregulată, cu pauze de scurtă durată, cu iminenţă de stop respirator.

Examenul clinic este foarte relevant:

- Inspecţie: excursii costale de mică amplitudine;
- Percuţie: hipersonoritate marcată, reducerea matităţii precordiale, coborârea marginii superioare a ficatului;
- Ascultaţie: iniţial- expir prelungit, raluri sibilante bilateral. În stadiile avansate tusea încetează, apare diminuarea murmurului vezicular, cu iminenţă de apnee. În acest stadiu bronhospasmul este înlocuit de bronhodilataţie pasivă - *faza de bronhoplegie* în care respiraţia devine superficială, rară progresiv, creşte PCO2 peste 100 mmHg şi se instalează colapsul cardio-vascular.

b. Sindromul cardiovascular:

Este caracterizat prin tahicardie, tablou de insuficienţă cardiacă datorită hipoxiei miocardului şi scăderii forţei de contracţie şi a acidozei. Instalarea hipertensiunii arteriale prin stimulare simpatoadrenergică şi hipercapnie este urmată de colaps cardiovascular prin hipovolemie (pierderi, aport inadecvat) şi vasoplegie. Apariţia pulsului paradoxal reprezintă un element de gravitate .

c. Manifestările neuropsihice sunt reprezentate de encefalopatie acută hipoxică prin edem cerebral acut, cu agitaţie, anxietate, apoi somnolenţă, hiporeactivitate până la convulsii, comă.

3.Starea intercritică: *e*ste frecvent asimptomatică; la copii cu forme severe de astm bronşic, intercriza este clinic manifestă, fiind un element de rău prognostic şi se relevă prin: obstrucţie bronşică reziduală, dispnee de efort, tuse, raluri bronşice (sibilante), susceptibilitate crescută la infecţii respiratorii. În timp se instalează insuficienţa respiratorie cronică.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe datele clinico-anamnestice menţionate dar şi pe parametrii spirometrici (la copilul peste 6 ani) :

Probele funcţionale respiratorii sunt modificate în timpul crizei şi sunt influenţate de terapia bronhodilatatoare; intercritic, parametrii pot fi în limite normale:

a. În criză

- CV – valori normale sau uşor scăzute
- VEMS scăzut şi corectabil 25% sub bronhodilatatoare
- Indicele Tiffeneau – sub 80-85% (sub 75%)
- CPT – aparent normală –crescută prin rezerva de aer
- Complianţa pulmonară scăzută
- Proba cu bronhodilatatoare – VEMS crescut cu 20% din valoarea iniţială
- Debit expirator de vârf scăzut.

b. ***Intercritic***

- VEMS are valori normale dar proba la efort scade valoarea VEMS (peste 5 ani)

Alte teste utile în stabilirea diagnosticului pozitiv:

- Dozare IgE totale (200-700 UI), respectiv IgE specifice pentru anumite alergene
- Prezenţa eozinofiliei în secreţia nazală şi bronşică, dar absenţa sa nu exclude alergia dacă a intervenit infecţia respiratorie
- Testele de provocare (Metacolină, Carbachol) – neutilizate curent, necesită truse de intervenţie
- Testele cutanate sunt orientative, se efectuează peste vârsta de 3 ani, 10% sunt pozitive fără semne.

Investigaţii efectuate în timpul exacerbărilor:

În criza de astm bronşic:

- Hemoleucograma – poate arăta leucocitoză cu neutrofilie
  - Eozinofilia peste 400/mm3 – etiologie alergică
- VSH poate fi crescut (infecţie)
- Examenul sputei
  - Leucocite
  - Germeni
  - Cristale Charcot-Leyden
  - Spirale Curshmann
- IDR cu 5 uPPD – semne de infecţie declanşatoare
- Radiografia pulmonară
  - Hiperclaritatea difuză a câmpurilor pulmonare
  - Deformare toracică (în butoi)
  - Diafragm coborât
  - Emfizem bazal, retrosternal, mediastinal
  - Desen hilar şi interstiţial accentuat
  - Uneori: atelectazie, bule de emfizem, deplasare mediastinală, pneumotorax
- Examen ORL

În starea de rău astmatic:

- Analiza gazelor sanguine: PaO2 scăzută, PaCO2 crescută
- Echilibrul acido-bazic (ASTRUP) – acidoză metabolică
- Hb, Ht, proteinemia (deficit imun)
- IgE

- Ionograma sanguină, urinară
- EKG
- Examen FO (semne de hipertensiune intracraniană)
- EEG

Diagnosticul pozitiv se bazează pe corelarea datelor clinico-anamnestice, examenului clinic şi investigaţiilor paraclinice. Următoarele date pot fi relevante:

- Antecedente familiale de atopie;
- Antecedente personale patologice – pneumopatii la vârstă mică (bronşiolite – 3 / primul an);
- Aspectul crizelor, număr, evoluţie, tratament;
- Confirmarea terenului alergic;
- Explorarea funcţiei respiratorii prin probe funcţionale respiratorii – peste vârsta de 6-7 ani;
- Ancheta alergologică;
- Radiografia (emfizem);
- Reversibilitatea fenomenelor la bronhodilatatoare**.**

Diagnosticul treptei de severitate a astmului bronşic este redat în tabelul nr 2.1**:**

Tabel 2.1. Diagnosticul treptei de severitate a astmului bronşic

ASTM BRONŞIC	**INTERMITENT**	**PERSISTENT**		
		UŞOR	**MODERAT**	**SEVER**
Categorie	**I**	**II**	**III**	**IV**
Simptome diurne	≤2/săptămână	2-4 / săptămână	>4/săptămână	continuu
Simptome nocturne	≤1/lună	2-4/lună	>4/lună	frecvente
PEF (estimat)	≥80%	≥80%	60-80%	<60%

La pacientul astmatic pot apare exacerbări definite prin apariţia bruscă, la un copil cunoscut cu astm bronşic, a simptomatologiei sugestive pentru o hiperreactivitate bronşică (wheezing, dispnee, tuse frecvent nocturnă, lipsa de răspuns la bronhodilatatoare). Severitatea acestei exacerbări este apreciată prin urmărirea unor parametri clinici şi date spirometrice, după cum este redat în tabelul nr.2.2.

Tabel 2.2. Severitatea exacerbării:

Parametri/severitate	**Uşoară/Medie**	**Severă**
Nivelul de conştienţă	normală	agitaţie/confuzie/somnolenţă
Sa O2(%)	>94	<90
Comunicarea verbală	propoziţii	cuvinte/silabe

Frecvenţă cardiacă (bătăi/min)	<100	>200(0-3 ani) >140(4-5 ani) >125 (>5 ani)
Frecvenţă respiratorie/ min	normală	>40(<2 ani) >30 (3-5 ani) >20(>5 ani)
Cianoză centrală	absentă	prezentă
Intensitatea wheezingului	accentuată	silenţiu respirator
PEF (%)	33-50	<33

Diagnosticul diferențial

Se poate face cu:

1.Afecţiunile obstructive ale căilor respiratorii:

- Obstrucţia căilor respiratorii superioare: infecţii, polipi nazali – wheezing inspirator
- Obstrucţia căilor respiratorii mijlocii: corp străin, crup laringian, anomalii congenitale (traheomalacia) – wheezing expirator
- Obstrucţia căilor respiratorii inferioare: bronşiolitele – 30% apoi devin astm bronşic, wheezing postbronşiolitic, pneumopatii la rahitici, corpi străini bronşici, hipertrofie timus, timoame, adenopatii(TBC), arcuri vasculare anormale

2. Anomalii ale secreţiei bronşice:

- Mucoviscidoza – proba transpiraţiei, elemente digestive, dispnee mixtă
- Deficit de alfa 1 antitripsină – pneumopatii trenante, dispnee mixtă, alfa 1 globulina scăzută
- Deficit de IgA secretorie

3. Pneumonii interstiţiale:

- -Vasculite
- -Alveolitele alergice

4. Sindrom Löffler – infiltrat pulmonar cu eozinofile produs de ascaris;

5. Hipersensibilitate la proteina laptelui de vacă;

6. Reflux gastro-esofagian;

7.Pneumonii bacteriene dispneizante (Pneumocystis carinii, gram negativi) – dispnee mixtă;

8. Astmul cardiac.

Tratamentul astmului bronșic

Obiective generale:

- ❖ bronhodilataţia şi repermeabilizarea bronşică
- ❖ suprimarea proceselor inflamatorii cronice
- ❖ prevenirea contactului cu factorii declanşanţi

Tratamentul se face diferenţiat, în funcţie de stadiul bolii.

A. Tratamentul crizei de astm bronşic

B. Tratamentul astmului acut sever (stării de rău astmatic)

C. Tratamentul intercritic

1. Tratamentul crizei de astm bronşic

Medicaţia bronhodilatatoare

1. ***Beta 2 agonişti inhalatori cu durată scurtă de acţiune*** – sunt esenţiali în tratamentul crizei de astm bronşic, în administrare topică sau orală.

❖ ***Salbutamol (VENTOLIN)***

- *Spray (100 µg/puf)*
  - ❖ Doza: <5 ani: 100 µg/doza , 1 doza la 20 min interval în prima oră, ulterior o doza la 6 ore; peste 5 ani: 200 µg /doza, 1 doza la 20 min interval în prima oră, ulterior o doza la 6 ore.
- *Soluţie nebulizare (0,5%) sau doză fixă pentru nebulizare 2,5 mg*
  - Doza: 0,1-0,2 mg/kg; se poate repeta la 4-6 ore, maxim 2,5 mg.

În administrare intermitentă, doza obişnuită la copii cu vârsta sub 12 ani, este de 0,5 ml Ventolin soluţie de inhalat prin nebulizator (2,5 mg Salbutamol) diluată în 2 –2,5 ml soluţie salină izotonă. Totuşi, unii dintre copii pot necesita doze mai mari de Salbutamol, de până la 5 mg.

În administrare continuă, Ventolin soluţie de inhalat prin nebulizator este diluat cu soluţie salină izotonă, până la obţinerea unei concentraţii de 50 -100 micrograme salbutamol/ml (după diluarea a 1-2 ml soluţie de inhalat prin nebulizator se obţin 100 ml soluţie diluată). Soluţia diluată este administrată sub formă de aerosoli cu ajutorul unui dispozitiv adecvat de nebulizare. Viteza uzuală de administrare este de 1 -2 mg Salbutamol pe oră.

- *Soluţie pentru administrare orală 2 mg/5ml.*
  - Doza: 0,2 mg/kg, în 4 doze pe zi.
- *Tablete: 2 mg, 4mg*
  - Doza (0,2 mg/kg/zi).

❖ ***Terbutalina (BRICANIL)***- 0,2 mg/pulverizare

- Doza: 1-2 pufuri la 6-8 ore.

2. ***Metilxantine*** – teofilina cu acţiune de scurtă durată -se administrează dacă nu răspunde satisfăcător sau dacă se agravează sub tratament cu beta agonişti şi corticoizi. În ambulator se administrează per os, în absenţa febrei si a infecţiilor virale. Se poate admnistra după vârsta de 1 an.

❖ ***Miofilin*** - tb=100mg

- Doza: 12-16 mg/kg/zi, fara a se depăşi 300 mg.
- Teofilenemia eficace 8-15 mg/ml.

❖ ***Aminofilina*** - fiole de 10 ml, soluţie 2,4%

- Doza: 15-20 mg/kg/zi in 3 sau 4 prize, sub controlul teofilinemiei.

3. Anticolinergice

❖ ***Bromura de ipratropium (Atrovent)***

- *Spray*-1 puf =20 µg;
  - doza: peste 12 ani: 2-3 pufuri/zi
- *Soluţie pentru nebulizare* 0,025% (1 ml - 20 pic)
  - 0-12 ani - 10-20 pic la 4-6 ore
  - peste 12 ani - 10-40 pic la 4-6 ore.

Medicaţia antiinflamatoare

1. ***Corticoterapia sistemică*** (şi beta 2 agoniştii cu acţiune de scurtă durată administraţi pe cale orală)

- Topici: beclametazonă dipropionat (Becotide)
- Orali: prednison / prednisolon
- Injectabili: HHC, metilprednisolon, dexametazona

❖ ***Hemisuccinat de hidrocortizon*****:** 1 fiolă = 25 mg.

- Doza: 10 mg/kg/zi iv, la 6 ore.

❖ ***Dexametazona*****:** 1 fiolă = 8 mg/2 ml.

- Doza: 0,2-0,4 mg/kg, fracţionat la 12 ore.

❖ ***Metilprednisolon (SOLU-MEDROL):*** FI. inj.: 250, 500 mg

- Doza: 4-20 mg/kg.

2. ***Cromoglycatul de sodiu*** - ***Nedocromil sodic*** - în terapia de fond a formelor uşoare şi moderate de astm bronşic.

- 1 puf= 1,75 mg
- doza la copii peste 7 ani: 1 puf la 6 ore.

3. ***Anti leucotriene – Singulair*** - inhibitor Rc LTD4 care are un rol important în inflamaţia din astmul bronşic.

- Tablete masticabile de 4 mg/5mg/10 mg.
- Copii intre 2 - 5 ani: 4 mg/zi.
- Copii intre 6 si 14 ani: 5 mg/zi.
- Copii>14 ani: 10 mg/zi.

a. Tratamentul crizei de astm bronşic la domiciliu

Evaluarea severităţii: semne clinice, eventual spirometrie:

- Tuse, limitarea respiraţiei, wheezing, dureri pectorale, utilizarea muşchilor accesori, retracţii suprasternale, tulburări de somn.
- PEF <= 80%.

Tratament iniţial:

- Beta 2 agonişti inhalatori cu acţiune rapidă până la 3 administrări în prima oră (20 min-20 min-20 min)
- Anunţarea medicului imediat după tratamentul iniţial, în special în cazul în care copilul a fost recent internat din cauza astmului.

Evaluarea răspunsului la tratament:

Bun:

– Simptomele dispar după beta 2 agonist iniţial si se menţine efectul relaxant timp de 4 ore;

– PEF mai mare de 80% ;

– În această situaţie se poate continua beta 2 agonistul la fiecare 3-4 ore, 1-2 zile.

Slab:

– Simptomele persistă sau se înrăutăţesc

– PEF sub 60%.

– Măsuri:

- se adaugă corticosteroidul oral;
- se repetă beta 2 agonistul imediat;
- se adaugă anticolinergicul inhalator;
- internare în spital.

Incomplet:

- Simptomele scad în intensitate, dar revin în mai puţin de 3 ore
- PEF este de 60-80%
- Măsuri:
  - Se adaugă corticosteroid oral;
  - Anticolinergic inhalator;
  - Se continuă cu beta 2 agonistul.

b.Tratamentul crizei de astm bronşic în spital:

Evaluare iniţială: antecedente, examen fizic, saturaţia O2, probe funcţionale

Tabel 2.3. Aspectele crizei de astm bronşic

Semne şi simptome	Criza uşoară	Criza medie	Criza severă
Dispnee	la mers	la vorbire	în repaus
Vorbire	normală	fraze scurte	cuvinte
Comportament	agitat	foarte agitat	agitaţie extremă (obnubilare)
Frecvenţă Respiratorie	tahipnee	tahipnee	tahi/bradipnee
Musculatura accesorie	nefolosită	folosită	balans toraco-abdominal
Wheezing	la sfârşitul expirului	zgomotos	intens în inspir şi expir/absent
Frecvenţa cardiacă	<100 b/min	100-200 b/ min	>140 b/min / bradicardie
Puls paradoxal (mmHg)	absent	10-20	20-40/absent
PEF (% din valoarea prezisă)	> 80	60-80	<60
PaO2 (mmHg)	normală	>70	<60
PaCo2 (mmHg)	<35	35-45	>45
SaO2 %	>95	90-95	<90

Tratament iniţial:

Episod minor:

o Beta 2 agonist inhalator cu acţiune rapidă, Ventolin - 100 μg, repetat la 20 de minute, timp de o oră;

o O_2 pentru obţinerea saturaţiei de peste 95%;

o Glucocorticoizi sistemici în cazul absenţei răspunsului imediat sau dacă pacientului i s-au administrat recent glucocorticoizi orali sau dacă episodul este sever.

Evaluare la o oră: examen fizic, PEF sau FEV1, saturaţie O2

***Episod moderat* :**

- PEF 60-80%
- Examen fizic: simptome moderate, utilizarea muşchilor accesori
- -Beta 2 agonişti inhalatori şi anticolinergic inhalator la fiecare 60 minute
- -Se iau în vedere glucocorticoizii
- -Se continuă tratamentul 1-3 ore, cu condiţia să se constate o îmbunătăţire

***Episod sever*:**

- -PEF sub 60%
- -Ex. fizic – simptome severe în repaus, retracţie toracică
- -Antecedente: pacient cu risc ridicat
- -Nici o îmbunătăţire după tratamentul iniţial
- -Se administrează:
  - Beta 2 agonist inhalator şi anticolinergic inhalator (se opresc beta 2 agoniştii în cazul folosirii în exces)
  - O2
  - Glucocorticoid sistemic
  - Se are în vedere beta 2 agonist sc, im sau iv
  - Se are în vedere metilxantina iv
  - Se are în vedere Mg iv

Răspunsul bun la tratament se apreciază prin răspuns susţinut 60 min. după tratament, examen fizic normal, saturaţie O2 peste 95%.

Pacientul se externează cu recomandările:

- Continuarea tratamentului cu beta 2 agonist inhalator
- Administrarea glucocorticosteroidului oral în majoritatea cazurilor, cu scăderea progresivă a dozei
- Evaluarea pacientului: administrarea corectă a medicamentului, monitorizare medicală.

Răspuns incomplet în 1-2 ore; se consideră pacient cu risc ridicat dacă la examenul fizic persistă simptome uşoare, moderate, PEF sub 70%, saturaţia O2 nu se îmbunătăţeşte.

Se internează pacientul în spital:

- Beta 2 agonist inhalator +/- anticolinergic inhalator
- Glucocorticoizi sistemici
- O2
- Se are in vedere metilxantina iv
- Monitorizare PEF, saturaţie O2, puls.

Dacă nu se constată nici o îmbunatăţire în 6-12 ore se internează la terapie intensivă.

Nivelele de control al astmului bronşic la copil sunt redate în tabelul nr. 2.4. :

Tabel 2.4. Nivelele de control al astmului bronşic (adaptat după Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention)			
CARACTERISTICI	**CONTROLAT (toate criteriile de mai jos)**	**PARŢIAL CONTROLAT (cel puţin un criteriu de mai jos)**	**NECONTROLAT**
Simptome diurne	Fără (≤2/săptămână)	≥2/săptămână	≥3 caracteristici din "parţial controlat" prezente în oricare săptămână
Limitări ale activităţii	Fără	Oricare	
Simptome nocturne	Fără	Oricare	
Medicaţie de criză	Fără (≤2/săptămână)	≥2/săptămână	
Funcţie pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	<80% prezis	
Exacerbări	Fără	≥1/an	

C.Tratamentul intercritic:

Atitudine terapeutică

1. Creştere ("Step up")- se aplică în caz de **s**imptomatologie necontrolată la orice nivel de severitate

- Iniţiere pulsații steroizi orali - Prednison 30-40 mg/zi pentru a obţine control rapid

2. ***Descreştere ("Step down")*** - când obiectivele tratamentului sunt atinse, dar nu mai devreme de 3 luni; mai întâi se reduc sau se opresc steroizii orali

Tabel 2.5. Iniţierea tratamentului după treapta de încadrare				
UŞOR INTERMITENT				**PERSISTENT SEVER**
β2 agonişti cât este nevoie	corticosteroizi inhalatori 200-500 µg/zi (echivalent DPB)	corticosteroizi inhalatori 200-500 µg/zi + β2 agonişti cu durată lungă (de preferat) sau teofiline retard sau corticosteroizi inhalatori 500-1000 µg/zi	corticosteroizi inhalatori 500-1000 µg/zi + β2 agonişti cu durată lungă (de preferat) şi/sau teofiline retard	corticosteroizi inhalatori >1000 µg/zi +/- corticosteroizi orali +/- β2 agonişti cu durată lungă +/- teofiline retard
	β2 agonişti cât este nevoie	β2 agonişti cât este nevoie	β2 agonişti cât este nevoie	β2 agonişti cât este nevoie

Obiective :

- ❖ Prevenirea manifestărilor acute
- ❖ Asigurarea unui regim de viaţă şi activitate aproape normale.

I. ***Măsuri de prevenire a contactului alergenic***

- Pneumoalergenele declanşante
- Factori iritanţi bronşici (tabagism activ/pasiv)
- Infecţii respiratorii.

Se recomandă:

o îndepărtarea din camera copilului a saltelelor şi pernelor de puf, lâna, covoare de lâna (înlocuire cu materiale sintetice);

o îndepărtarea pasărilor de interior, a peştilor din acvariu, a animalelor de casă, acarieni;

o Filtre electrostatice, instalaţii de aer condiţionat;

o Schimbarea mediului;

o Excursii în staţiuni montane, saline, zone maritime.

Medicaţia utilizată pentru tratamentul de fond al AB (medicamente care previn simptomele si crizele):

1. Glucocorticoizii:

Glucocorticoizii *inhalatori*: doza iniţială este in funcţie de gravitatea astmului bronşic, apoi se scade doza pe o perioadă de 2-3 luni, până la cea mai mică doză, o dată ce s-a obţinut controlul.

❖ ***Dipropionat de beclometazona (Becotide)***

- *Spray* 1 puf = 50, 250 μg -doza de 1-2 pufuri de 2-4 ori pe zi Sau
- *soluţie pentru nebulizare* 50 mg
- sub 12 luni: 50 mg la 6-12 ore
- 2-7 ani : 50 mg la 6-12 ore
- peste 7 ani: 50-100 mg la 6-12 ore

❖ ***Propionat de fluticazonă (FLIXOTIDE)***-1 puf = 50, 125 μg

- Doza zilnică mică 200-400 μg/medie 400-800 μg / mare 1000 μg Sau
- Doza zilnică mică (Treapta I) -100 – 250 μg de 2 ori pe zi
- Doza zilnică medie (Treapta II)-250 - 500 μg de 2 ori pe zi
- Doza zilnică mare (Treapta III)-500 - 1000 ng de 2 ori pe zi.
- Maxim: copil mic: 200 μg pe zi /copil mare: 2000 μg pe zi.

❖ ***Budesonid*** -1 puf=200 μg

- Doza zilnică mică peste 12 ani - 200-600 μg /sub 12 ani -100-400 μg.
- Doza zilnică medie peste 12 ani - 600-1200 μg/sub 12 ani - 400-800 μg.
- Doza zilnică mare peste 12 ani – peste 1200 μg /sub 12 ani – peste 800 μg.

❖ ***Beclometazona*** -1 puf = 42, 84 μg

- Doza zilnică mică peste 12 ani - 168-504 μg /sub 12 ani -88-336 μg.
- Doza zilnică medie peste 12 ani - 504-840 μg /sub 12 ani - 336-672 μg.
- Doza zilnică mare peste 12 ani – peste 840 μg /sub 12 ani – peste 672 μg.

❖ ***Triamcinolon acetonid (Asmacourt)***-1 puf = 100 μg

- -Doza mică (treapta a II-a) – 400-800 μg sub 12 ani şi 400-1000 μg peste 12 ani
- -Doza medie (treapta a III-a) – 800-1200 μg sub 12 ani şi 1000-2000 μg peste 12 ani
- -Doza mare (treapta a III-a) – peste 1200 μg sub 12 ani şi peste 2000 μg peste 12 ani

Tabel 2.6. Echivalenţa dozelor de corticosteroizi inhalatori.			
Corticosteroizi	**Doza mică**	**Doza medie**	**Doza mare**
BECLOMETAZONA	80 – 240 µg	240 – 480 µg	> 480 µg
BUDESONIDE	200 – 400 µg	400 – 600 µg	> 600 µg
FLUNISOLIDE	500 – 1000 µg	1000 – 2000 µg	> 2000 µg
FLUTICASONA	88 – 264 µg	264 – 660 µg	> 660 µg
MOMETAZONA	220 – 440 µg	440 – 660 µg	> 660 µg

Glucocorticoizii – <u>tablete</u> – în formele persistente de astm bronşic, în cazurile slab controlate sau când se constată un declin al stării bolnavului.

❖ ***Prednison*** -1 tabletă = 5 mg. Doza de 1-2 mg/kg/zi.

❖ Beta 2 agonişti cu durată lungă de acţiune - ***Salmeterol xinafoat (Serevent)*** -1 puf = 25 µg . Doza:

- Treapta a II-a: 25 µg de 2 ori pe zi, seara
- Treapta a III-a: 50 µg de 2 ori pe zi, seara
- Treapta a IV-a: 100 µg de 2 ori pe zi, seara**.**

2. Terapia combinată:

❖ ***Seretide (salmeterol + propionat de fluticazonă)***-1 puf = 50/100 µg sau 50/250 µg sau 50/500 µg

- Doza copii peste 4 ani: 50/100 µg / puf, de 2 ori pe zi.

3. Cromoglicat disodic (Imtal, Lomudal, Cromolyn)

- acţionează prin inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite;
- inhibă atât reacţia astmatică imediată cât şi tardivă, reduc hiperreactivitatea bronşică.;
- Inhalator: 3-4 prize/zi;
- La copilul mic, care nu cooperează, se fac nebulizări de 20 mg/sedinţă.

❖ ***Nedocromil sodic*** - in terapia de fond a formelor uşoare si moderate de AB. 1 puf= 1,75 mg-doza peste 7 ani: 1 puf la 6 ore.

4. Inhibitori de leucotriene:

Leucotrienele sunt mediatori biochimici eliberaţi de mastocite, eozinofile si bazofile si care au următoarele acţiuni:

- cresc contracţia musculaturii bronşice
- cresc permeabilitatea vasculară
- cresc secretia de mucus
- efect chemotactic şi activator pentru celulele inflamatorii.

❖ ***Singulair*** - inhibitor al receptorilor LTD4 care are un rol important în inflamaţia din astmul bronşic.

- Tablete masticabile de 4 mg, 5mg, 10 mg.
- Copii intre 2 - 5 ani: 4 mg/zi;
- Copii intre 6 si 14 ani: 5 mg/zi;
- Copii >14 ani:10 mg/zi.

❖ ***Zafirlukast*** **-** antagonist de LTD4, LTE4 administrat la copiii peste 12 ani. Tablete de 20 mg, în doza de 60 mg/zi.

❖ ***Zileuton*** **-** inhibitor de 5 lipooxigenază, reduce sinteza de LB4, LTD4, LTC4.

5. ***Terapia imunomodulatoare*****:**

❖ Neselective: glucocorticoizi, ciclosporina A, cromolinul, gamaglobulinele.

❖ Selective IL4, IL5, IL12, IFN.

6. Vaccinarea anti IgE

❖ ***Omalizumab*** care este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului .

Xolair este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la <de 12 ani). Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere numai la pacienţii cu astm bronşic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulinăE).

Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste) - Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1<80%), precum şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani) - Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Doza şi frecvenţa administrării adecvate de Xolair sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Evoluția și prognosticul sunt corelabile cu: aspectul evolutiv al bolii, apariţia complicaţiilor, răspunsul terapeutic(astm controlat sau nu), starea intercritică a sindromului obstructiv, vârsta de debut, asocierea cu alte manifestări alergice, polisensibilizări, complianţa la tratament.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Chonmaitree T , Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J , Kelly J. Henrickson, Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children *Clin Infect Dis.* 2008; 46(6): 815–823.

2. Christopher J, Harrison L, Woods C, Stout G, Martin B şi Selvarangan R, Susceptibilities of *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae,* including serotype 19A, and *Moraxella*

catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics *J. Antimicrob. Chemother*. , 2009;63 (3): 511-519.

3. Ciofu E, Ciofu C Esenţialul *în pediatrie*, Ed. Medicală Amalteea, Bucureşti 1998.
4. Drysdale SB, Milner AD, Greenough A. Respiratory syncytial virus infection and chronic respiratory morbidity - is there a functional or genetic predisposition? *Acta Paediatr* 2012; 101: 1114–1120.
5. E. Ciofu, Ciofu C, *Pediatria: Tratat*, Ediția I, Ed Medicala, 2003.
6. Florea MM, Lăzărescu O, Ioniuc I, Alexoae M, Rugină A, Goția S: Rinosinuzita cronică – factor de risc pentru astmul dificil de controlat la copil. – Rev Rom de Pediatrie, 2011, vol LX, nr4, pag 374-383.
7. Gotia S et al. *Pediatrie: Boli respiratorii, boli cu mecanism imun, hepatologie*. Ed Vasiliana'98, 2008.
8. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):511-519.
9. Ioniuc I, Alexoae M, Gotia S. Astmul bronsic la adolescent. *Revista Română de Pediatrie* 2013, vol LXII, nr 1, 27 – 34.
10. Ioniuc I.: Laringita acută, în *Protocoale de diagnostic de diagnostic și tratament în pediatrie*, sub redacția prof. Dr. Mircea Nanulescu, Ed Almalteea, 2012, pag 14-19.
11. Ioniuc I.: Pneumonia stafilococică, în *Protocoale de diagnostic de diagnostic și tratament în pediatrie*, sub redacția prof. Dr. Mircea Nanulescu, Ed Almalteea, 2012, pag 26-30.
12. Krystal Revai, Laura A. Dobbs, Sangeeta Nair, Janak A. Patel, James J. Grady, Tasnee Chonmaitree Incidence of Acute Otitis Media and Sinusitis Complicating Upper Respiratory Tract Infection: The Effect of Age Pediatrics, 2007, Vol 119(6):1408-1412.
13. Kwon C, Lee HY, Kim MG, Boo SH. Allergic diseases in children with otitis media with effusion *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol77, (2)2013: 158–161.
14. Lăzărescu O, Florea M, Arganisciuc E, Ioniuc I, Alexaoae M, Goția S. Factori de risc pentru astmul bronşic la copil (6-18ani) – *Rev Rom de Pediatrie*, 2011, vol LX, nr4, pag 389 – 394
15. Martines F, Salvago P, Ferrara S, Messina G, Mucia M, Plescia F, Sireci F, Factors influencing the development of otitis media among Sicilian children affected by upper respiratory tract infections. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 Mar-Apr;82(2):215-22.
16. Moraru E et al Actualităţi *în patologia pediatrică: Alergologie-Imunologie, Hepatologie şi nutriţie, Vaccinologie.* Editura Gr T Popa Iasi 2010, ISBN 9786065440258.
17. Nistor N. Pneumoniile bacteriene. În C. Iordache (ed). Tratat de Pediatrie. Ed. "Gr. T. Popa" UMF Iaşi, 2011: 197-209.
18. Patel JA, Nguyen D, Revai K, Chonmaitree T. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: Implications for vaccine development. *Vaccine*. 2007;25:1683–9
19. Popescu V. *Algoritm diagnostic si terapeutic in pediatrie* , vol. I, Ed Medicala Amaltea, 1999.
20. Popescu V. *Algoritm diagnostic si terapeutic in pediatrie*, vol. II, Ed Medicala Almateea, 2003.
21. Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66: 815–822.
22. Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 135–156.
23. Raywood E, Lum S, Aurora P, Pike K. The bronchodilator response in preschool children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Nov;51(11):1242-1250.
24. Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph St. Geme, MD and Nina F Schor. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th Edition Elsevier Ed 2016.
25. Rugină A. De la semne clinice la diagnostic diferenţial în pediatrie. Editura Tehnopress, Iași, 2003.

Capitolul III

BOLILE APARATULUI DIGESTIV

Smaranda Diaconescu, Valeriu V. Lupu, Laura Bozomitu, Leonard Perțea, Ștefana Moisa, Gabriela Păduraru, Ancuța Ignat, Nicoleta Gimiga, Claudia Olaru

III.1. GASTROENTERITA ACUTĂ LA COPIL

Șef lucrări Dr. Smaranda Diaconescu
Asist. Univ. Dr. Claudia Olaru
Șef lucrări Dr. Ștefana Maria Moisă

Definiție

Gastroenterita acută este definită ca o scădere a consistenței și creștere a frecvenței eliminării scaunelor (în general mai mult de 3/zi), însoțită sau nu de febră sau vărsături. Din punct de vedere cantitativ este vorba de o eliminare de materii fecale mai mare de 10g/kg/zi la sugar sau 200g/kg/zi la copilul de peste 3 ani. Se consideră că scăderea consistenței materiilor fecale este un indicator mai fidel al diareei decât numărul de scaune, mai ales în prima lună de viață. Termenul de "acut" se referă la o durată a simptomatologiei mai mică de două săptămâni, în majoritatea studiilor fiind consemnate vărsături cu o durată sub 3 zile şi diaree sub 14 zile, cu o valoare medie de 5-7 zile. Deși „diaree acută'' este folosit ca sinonim cu „gastroenterită acută'', termenul este impropriu, deoarece gastroenterita acută implică inflamația atât a stomacului cât și a intestinului subțire, în timp ce în realitate, implicarea stomacului este mult mai rară (chiar și în cazurile de diaree infecțioasă), iar enterita nu este de asemenea prezentă constant. Termenul de diaree acută este de preferat celui de gastroenterită acută.

Epidemiologie

La nivel mondial, frecvența episoadelor diareice la copiii sub 5 ani a fost estimată la aproximativ 1,7 bilioane pe an, ceea ce a condus la un număr de aproximativ 9 milioane de spitalizări și 1,34 milioane de decese (98% dintre acestea fiind înregistrate în țări în curs de dezvoltare).

În Europa, la fiecare copil sub 3 ani se înregistrează între 0,5 și 1,9 episoade diareice anual, în timp ce în Statele Unite copiii prezintă între 1,3 și 2,3 asemenea episoade. În România, diareea acută era a doua cauză de mortalitate infantilă (2007).

Prevalența afecțiunii nu a suferit modificări consistente în ultimele patru decenii, dar mortalitatea a scăzut drastic, în mare parte datorită folosirii pe scară largă a soluțiilor de rehidratare orală (ORS).

Incidența sezonieră a afecțiunii diferă în funcție de etiologie. Astfel, în Europa, diareea produsă de virusuri (în particular de Rotavirus) a fost raportată ca având un vârf de incidență între ianuarie și martie, în timp ce diareea bacteriană (*Campylobacter jejuni, Salmonella spp*) se întâlnește pe tot parcursul anului, dar mai ales în sezonul cald.

Etiologie

Factori determinanți: pot fi infecțioși, enterali sau parenterali și neinfecțioși. Factorii infecțioși sunt reprezentați de virusuri, bacterii, paraziți, fungi sau infecții sistemice (diareea parenterală care apare în otite, infecții de tract urinar etc.).

Virusuri: *Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Calicivirus, Astrovirus.*

Bacterii: *Salmonella spp, Shigella spp, Escherichia coli, Campylobacter, Vibrio cholerae, C. perfringens, Yersinia enterocolitica.*

Tabel 3.1. Principalii factori infecțioși bacterieni atribuiți gastroenteritei acute

Mecanism enteroinvaziv	**Mecanism citotoxic**	**Mecanism toxigenic**	**Aderența**
Salmonella	E. Coli enteropatogen	E. Coli enterotoxigen	E. Coli enterohemoragic
Shigella Campylobacter	Shigella Cl. difficile	Shigella P. aeruginosa	E. Coli enteropatogen
Y. enterocolitica E. Coli enteroinvaziv	E. Coli enterohemoragic	Y. enterocolitica V. cholerae	

Agenții virali

Virusurile sunt cauza predominantă de diaree acută, în special în sezonul de iarnă.

Rotavirus: infecţia cu rotavirus este responsabilă pentru o treime din totalul spitalizărilor pentru diaree și produce aproximativ 500.000 de decese la nivel mondial în fiecare an.

Calicivirus: fac parte din familia *Caliciviridae* norovirusurile și sapovirusurile (anterior numite "virusurile-*Norwalk like*" și "virusurile *Sapporo-like"*).

Norovirusurile sunt cele mai frecvente cauze de focare de gastroenterită, care afectează toate grupele de vârstă.

Sapovirusurile reprezintă al doilea cel mai frecvent agent viral după rotavirus, reprezentând 4-19% din episoadele severe de gastroenterită la copiii mici.

Paraziți

Giardia lamblia, Cryptosporidium (implicate mai ales în diareea cronică, în general la copiii cu deficite imune sau la cei din ţările în curs de dezvoltare), *Strongyloides stercoralis, Entamoeba histolytica, Trichuris trichura*

Fungi

Candida albicans

Factorii neinfecţioşi:

- erori alimentare (supraalimentarea sugarului sau nerespectarea principiilor diversificării);

- factori medicamentoşi (unele antibiotice administrate oral, precum Ampicilina sau Tetraciclina, laxative, preparate de fier etc.);
- alergeni: intoleranța la proteinele laptelui de vacă, ou, soia;
- deficite imune;
- deficit de zinc.

Factori favorizanți: au în unele cazuri importanță mai mare decât cei determinanți, deoarece pot impune o gravitate deosebită evoluției. De exemplu, în țările în curs de dezvoltare gastroenteritele infecțioase rămân în continuare cauza cea mai frecventă de deces la copilul sub 5 ani. Pe de altă parte, în țările industrializate, diareile infecțioase sunt în general benigne și cu evoluție autolimitată.

Factorii favorizanți ce țin de **mediu** sunt reprezentați de igiena deficitară individuală și a mediului ambiant, condițiile socioeconomice (care determină un nivel scăzut de educație, lipsa cunoștințelor igienico-sanitare, locuința improprie, condiţii neadecvate de preparare a alimentelor), sezonul cald (diarei bacteriene) sau rece (diarei virale), colectivităţi aglomerate de sugari și copii de vârstă mică, călătorii în zone endemice. Factorii favorizanți **constituţionali** sunt reprezentați de vârstă mică, prematuritate, malnutriție, diateze exudative ori alterarea funcției de barieră a mucoasei intestinale.

Aspecte etiologice corelate cu vârsta: la copiii sub un an predomină etiologia virală, între unu și patru ani pot fi implicate și bacterii ca *Salmonella*, *Campylobacter* sau *Yersinia*, primele două fiind principalele cauze de gastroenterită acută peste vârsta de cinci ani.

Fiziopatologie

Diareea este rezultatul dezechilibrului între procesele de absorbție și secreție a apei și electroliţilor.

După mecanismul fiziopatologic de producere, diareea poate fi:
- osmotică
- secretorie
- prin alterarea motilităţii
- inflamatorie.

Mecanismul **diareei osmotice**: în lumenul intestinal există în număr mare molecule care nu pot difuza prin mucoasa enterală ceea ce duce la creşterea presiunii osmotice; ca urmare apa se mișcă pasiv din sectorul vascular pentru echilibrarea presiunii intraluminale ceea ce duce la un exces de apă şi electroliţi .

Mecanismul **diareei secretorii**: aceasta apare când în lumen există o secreție activă de apă. Un exemplu clasic este holera, dar există multe alte infecţii, ca și cauze neinfecțioase: peptidele intestinale (peptidul vasoactiv intestinal=VIP) și gastrina; acizii biliari, acizii graşi, laxative; sunt și cauze congenitale (diareea clorată). Enterotoxinele bacteriene se leagă de receptori specifici de la nivelul enterocitului și determină eliberarea în lumen a ionilor de clor. Secreția de apă și electroliți în lumen este reglată de mediatori chimici: AMPc, GMPc şi peptide cu acţiune neurocrină, paracrină.

Diareea produsă de **alterarea motilităţii intestinale**: aceasta este o cauză mai puțin obișnuită pentru diareea acută. Hipermotilitatea scade timpul de absorbție și determină astfel

eliminarea unei cantităţi crescute de apă şi electroliţi în timp ce hipomotilitatea produce stază a conţinutului intestinal cu poluare bacteriană, producere de leziuni inflamatorii şi diaree.

Diareea **inflamatorie**, produsă cel mai des de infecţii enterale, este caracterizată de exudarea de mucus, proteine şi sânge în lumen urmată de pierderea de apă şi electroliţi. Germenii enteropatogeni acţionează prin invazia mucoasei intestinale sau prin producerea de enterotoxine. Diareea inflamatorie mai poate apărea în afecţiuni cronice de tipul bolii inflamatorii intestinale sau celiachiei.

O altă clasificare fiziopatologică împarte mecanismele diareei în: invaziv, citotoxic, toxigenic şi prin aderenţă.

1. Mecanismul invaziv

Germenii proliferează în lumenul intestinal, apoi aderă la mucoasa intestinală, prin chemotaxie sau prin intermediul pililor sau fimbriilor, apoi se produce invazia mucoasei intestinale prin endocitoză la polul apical. Germenii se multiplică în enterocit şi determină apariţia unei inflamaţii acute la nivelul mucoasei, determinând hiperemie, edem, ulceraţie şi exudat intraluminal.

2. Mecanismul citotoxic

Shigella care secretă o citotoxină numită Shiga-toxina VT1 sau verotoxina cu efect inhibitor al sintezei de proteine şi acţiune neurotoxică, care explică apariţia convulsiilor la pacienţii infectaţi. Mecanismul se aplică şi în cazul *Clostridium difficile*, care infectează gazdele supuse unor tratamente antibiotice îndelungate sau cele aflate în status postoperator.

3. Mecanismul toxigenic

Acest mecanism este optim ilustrat de toxina holerică, fiind descris şi în cazul E. coli enterotoxigen. Agentul patogen colonizează epiteliul, aderă la nivelul mucoasei intestinale şi secretă enterotoxine care se leagă de un receptor specific la nivelul enterocitului, activează adenilciclaza, creşte conținutul intracelular de AMP_c determinând stimularea secreției de clor prin activarea canalului de clor (CFTR), iar la nivelul celulelor vilozitare determină scăderea absorbției de NaCl. Creşte mult secreţia activă de apă şi electroliţi în intestin, apărând diaree apoasă şi deshidratare. Capacitatea de reabsorbţie intestinală este, însă, păstrată, fiind posibilă rehidratarea orală.

4. Mecanismul prin aderenţă

Este realizat tipic de *E. coli* enteropatogen, când germenele aderă la suprafața mucoasei intestinului subțire sau colonului, ducând la ruptura glicocalixului şi aplatizarea vilozităților, apoi pătrunde în membrana enterocitului şi afectează marginea în perie, cauzând scăderea capacității de absorbție a acestei suprafețe, apărând scaune apoase fără reacție celulară.

În diareea parazitară sunt incriminate mecanisme ca lezarea directă a mucoasei, formarea unei bariere ce împiedică absorbţia, eliberarea de exotoxine, alterarea motilităţii intestinale.

Manifestări clinice. Diagnostic pozitiv

Un rol extrem de important în diagnosticul gastroenteritei acute îl are anamneza. Aceasta poate evidenția greşeli alimentare cantitative (supraalimentarea sugarului sau prepararea incorectă a formulelor de lapte praf) sau calitative (sterilizare incorectă a biberoanelor, alimente păstrate în condiţii necorespunzătoare, produse lactate nepasteurizate, consum de carne şi pește

crud sau incomplet tratate termic ceea ce poate sugera infecție cu *Salmonella, Staphylococcus aureus, Escherichia coli* enterohemoragic, *Clostridium perfringens).* În cazul copiilor mai mari putem întâlni un istoric pozitiv pentru consumul unor alimente contaminate (anchetă epidemiologică pozitivă). Sugestiv poate fi și istoricul de călătorii recente în zone endemice sau consumul recent de antibiotice. După cum am arătat anterior, diareile bacteriene apar mai frecvent în sezonul cald, iar cele virale în sezonul rece.

Un istoric amănunţit alături de examenul fizic complet trebuie să răspundă la două întrebări esenţiale: pacientul este sau nu deshidratat și care este severitatea deshidratării şi în al doilea rând, să facă diferenţa între gastroenterită și alte cauze de vărsături și diaree.

Astfel, vom nota:

1. Durata, frecvenţa, cantitatea, aspectul scaunelor (semiconsistente, apoase, grunjoase, verzui, emise în jet) și prezenţa produselor patologice ca: mucusul, puroiul și sângele.

2. Vărsăturile sunt în general alimentare și pot precede apariţia scaunelor diareice (așa numita vărsătură "inauguralã").

3. Durerile abdominale sunt în general difuze, dacă preced apariţia vărsăturilor și diareei au probabil o altă cauză. La sugar se manifestă prin frecarea călcâielor, ţipăt.

4. Febra sugerează infecţii cu germeni bacterieni enteroinvazivi sau rotavirusuri. Agravează de asemenea SDA prin creşterea pierderilor insensibile de apă.

Examenul obiectiv va cuprinde:

1.Aspectul general al copilului: greutatea (este important a fi comparat cu greutatea anterioară îmbolnăvirii!), faciesul (frecvent încercănat, cu ochi înfundați în orbite-sugerează deshidratare severă), starea de letargie sau iritabilitate, modificări ale plânsului, prezenţa sau absența lacrimilor -ca indicator al stării de hidratare-, anorexia, setea vie.

2. Aspectul mucoaselor (bucală, conjunctivală) și starea de hidratare a acestora.

3. Aspectul tegumentelor: rash abdominal în febra tifoidă, icter care poate sugera o hepatită acută, pliul cutanat "persistent" în deshidratarea acută gravă.

4. Frecvenţa cardiacă și calitatea pulsului.

5. Frecvenţa respiratorie și calitatea respirațiilor (profunde, ample: respirația acidotică ce indică de asemenea deshidratare severă).

6. Sediul, intensitatea și iradierea durerilor abdominale: acestea sunt prezente în majoritatea bolilor diareice; intensitatea lor diferă, în funcţie de etiologia acestora, fiind blânde sau moderate, în diareile provocate de rotavirus și *Salmonella,* cu caracter colicativ în diareea cauzată de *Yersinia histolytica* și severă în diareile determinate de *Campylobacter, Shigella* și *Escherichia coli* enterohemoragic

Vom mai nota de asemenea apariţia hipersonorităţii, matităţii sau apărării musculare (acestea din urmă impunând reevaluarea de urgenţă a pacientului-vezi diagnosticul diferenţial).

Tenesmele sunt sugestive mai ales pentru infecţia cu *Shigella,* dar pot apărea și în gastroenterita produsă de *Campylobacter* sau *Escherichia coli* enteroinvaziv/enterohemoragic.

Eritemul fesier apare după emisia unui număr mare de scaune acide.

7. Starea de hidratare va fi apreciată urmărind pliul cutanat, afectarea turgorului, deprimarea fontanelei anterioare, starea mucoaselor, prezenţa lacrimilor, ochii „înfundați în orbite" (enoftalmia), diureza, timpul de recolorare capilară, extremităţile reci și /sau marmorate, pulsul periferic slab sau absent, tahicardia, scăderea tensiunii arteriale până la șoc hipovolemic, starea senzoriului.

În funcţie de intensitatea SDA, apreciat după procentul scăderii în greutate, secundar deshidratării, diareile acute se împart în 3 forme clinice:

I. Diareea acută „simplă" cu SDA echivalentă cu pierderea a 0-5 % din greutatea corporală, adică pierderi lichidiene sub 50 ml/kg.

II. Diareea acută forma „medie" cu SDA echivalentă cu pierderea a 6-9 % din greutatea corporală, adică pierderi lichidiene de 50-100 ml/kg. În deshidratarea extracelulară caracteristice sunt persistenţa pliului cutanat, enoftalmia, deprimarea fontanelei anterioare, oligoanuria, în timp ce în deshidratarea intracelulară apar setea vie, uscăciunea mucoaselor și semne neurologice.

III. Diareea acută forma severă cu SDA echivalentă cu peste 10 % pierdere din greutatea corporală, adică pierderi lichidiene peste 100 ml/kg. În acest stadiu apar modificări ale reflexelor, apatie, somnolenţă.

Investigaţii de laborator

Coprocultura: aceasta va fi recomandată de la internare, deoarece după 2-3 zile probabilitatea obținerii unei coproculturi pozitive este redusă; se recoltează din mai multe porțiuni ale scaunului și din produsele patologice (sânge, puroi).

Coprocitograma: examen microscopic al scaunului ce stabilește un diagnostic prezumtiv de diaree infecţioasă. Germenii patogeni enteroinvazivi determină prezenţa PMN și a eritrocitelor. Examenul se consideră pozitiv dacă sunt prezente mai mult de 5- 10 PMN pe câmp.

ELISA pentru Rotavirus.

Culturi pentru virusuri, examen direct în microscopie electronică, identificarea antigenelor agentului patogen, PCR-toate acestea nu sunt examene de rutină și necesită laboratoare înalt specializate.

La copiii cu diaree apoasă ce persistă mai mult de 14 zile sau cu un istoric recent de călătorii în zone endemice poate fi util examenul coproparazitologic (*Giardia lamblia, Cryptosporidium*), ca și la cei cu diaree sanguinolentă și coprocitogramă negativă/neconcludentă (*Entamoeba histolytica*).

Un pH acid al scaunului și prezenţa de substanţe reducătoare indică un deficit de lactază.

Pentru deshidratare și a gradul acesteia vom recomanda investigații suplimentare : HLG (hematocritul va avea valori crescute prin hemoconcentraţie), parametrii ASTRUP (bicarbonatul, Ph-ul, gazele sanguine), acidul lactic, Na, K, Ca, Mg, Cl, ureea, creatinina, proteinemia, glicemia. În funcţie de natremie, deshidratarea poate fi:

- izonatremică (Na seric = 130-150 mEq/l) – cea mai frecventă
- hiponatremică (Na seric < 130 mEq/l)
- hipernatremică (Na seric > 150 mEq/l).

La orice copil cu semne de boală sistemică (vezi diagnosticul diferenţial) se vor recomanda și alte teste: hemocultură, urocultură, examenul LCR, examen ORL, radiografie toracică etc.

Aspecte clinice particulare in funcție de etiologie

Diareea virală: se produce printr-un mecanism mixt, invaziv și secretor și se caracterizează prin febră moderată, vărsături, scaune apoase și evoluție autolimitată.

Diareea cu *Salmonella*: mecanism enteroinvaziv şi enterotoxigen, febră de tip septic, scaune apoase cu mucus şi sânge.

Diareea cu *Shigella*: febră înaltă (40^0), tenesme, scaune cu mucus, puroi şi sânge, convulsii.

Diareea cu *Campylobacter*: febră, vărsături, dureri abdominale, scaune apoase cu striuri sanguinolente.

Diagnostic diferenţial

Diareea la sân
Diaree clorată congenitală
Boala Crohn, colita ulcerativă
Criptosporidioza
Fibroza chistică, celiachia
Giardiaza
Sindrom hemolitic-uremic
Hepatita acută
Intoleranța la lactoză
Cetoacidoza diabetică
Pancreatita acută
Pneumonia, otita medie acută, pielonefrita, meningita
Ingestia de corpi străini
Invaginaţia intestinală, volvulus, malrotaţie, apendicită acută, peritonită
Stenoza pilorică
Boala ulceroasă
Colita pseudomembranoasă
Şoc septic
Ingestia de substanţe toxice
Megacolonul toxic
Infecţia de tract urinar
Sepsis

Tratament

În general gastroenterita acută uşoară sau chiar unele forme medii pot fi tratate în ambulatoriu.

Indicaţiile spitalizării sunt următoarele (ESPGHAN, 2008):

- deshidratare severă;
- şoc;
- alterarea statusului neurologic (letargie, convulsii);
- vărsături incoercibile/bilioase;
- eşecul rehidratării orale;
- imposibilitatea aparţinătorilor de a furniza îngrijiri adecvate la domiciliu şi/sau raţiuni socioeconomice;
- suspiciunea de afecţiune chirurgicală.

Tratamentul este dietetic şi medicamentos (etiologic, patogenic şi simptomatic).

Tratamentul dietetic este esenţial în gastroenterita acută. În mod clasic cuprindea 4 etape, dieta hidrică, dieta de tranziţie, realimentarea și revenirea la alimentația anterioară. La ora actuală se discută despre **rehidratare** și **realimentare precoce**.

Rehidratarea orală

În diareea acută uşoară și medie se folosesc soluțiile de rehidratare orală (ORS), fie GESol (recomandată de OMS) fie soluția recomandată de ESPGHAN. În comerț există o multitudine de săruri de rehidratare cu gust plăcut, ușor acceptate de către copii.

Tabel 3.2. Soluții de rehidratare orală

	Glucoza Mmol-/	Na mEq/l	CL mEq/l	K mEq/l	Baze mEq/l	Osmolaritate mOsm/l
Sol ESPGHAN	74-111	60	>25	20	10	224
Sol OMS	111	90	90	20	30	311
Pedialyte	140	45	35	20	30	250
Infalyte	70 (orez)	50	45	25	34	200
Rehidralyte	140	75	65	20	30	310
Dioralyte	90	60	60	20	10	240

Soluția GESol, folosită și în prezent în multe ţări ale lumii, conține NaCl 3,5 g (90 mmol/l), bicarbonat de sodiu 2,5 g, KCl 1,5 g și glucoză 20 g la 1000 ml apă. Soluțiile cu osmolaritate redusă (Na^+ 75 mmol/l) sau hipoosmolare (Na^+ 60 mmol/l) sunt de preferat pentru rehidratarea copiilor cu gastroenterită acută, inclusiv în holeră (ESPGHAN).

În primele 4 ore vom administra, în cazul formelor uşoare de boală, SRO 30-50 ml/kg +10 ml/kg pentru fiecare scaun sau vărsătură ulterioară. În cazul formelor medii, SRO 50-100 ml/kg + 10 ml/kg pentru fiecare scaun/vărsătură apărută ulterior. Aceste soluții vor fi administrate lent, cu seringa sau biberonul, la interval de câteva minute.

NU se administrează ceai sau apă pentru rehidratare (risc de edem cerebral acut - "intoxicaţia cu apă")!

NU se va întrerupe alăptarea!

Soluțiile de rehidratare pot fi administrate și pe sondă nazogastrică.

Raţia de întreţinere este asigurată de SRO și de realimentare; copiii sub 2 ani trebuie sa primească 500ml/zi, cei între 2 și 10 ani 1000 ml/zi, iar cei peste 10 ani cca 1500-2000 ml/zi.

Rehidratarea parenterală

Se impune în cazul existenţei semnelor de șoc. Se foloseşte serul fiziologic izoton, soluția Ringer lactat sau serul glucozat 5-10%, 20-40 ml/kg. Necesarul de Na este de 2-3 mEq/kg/zi, iar de K de 2 mEq/Kg/zi. Administrarea de K poate începe numai după reluarea diurezei. Acidoza metabolică se tratează cu bicarbonat de Na 14‰ izotonă sau 42‰ hipertonă, ultima necesitând diluare în părţi egale cu glucoză 5% datorită riscului de hiperosmolaritate. În primele 8 ore se va administra jumătate din necesar şi jumătate din pierderi, în următoarele 16 ore restul.

Realimentarea trebuie să înceapă precoce, după maximum 4-6 ore.

Sugarii alimentaţi natural vor primi în continuare lapte de mamă.

Sugarii eutrofici alimentaţi cu formulă vor reveni la aceasta. La ora actuală recomandările ESPGHAN și NASPGHAN nu mai includ reintroducerea progresivă a formulei sau diluarea

acesteia, nici utilizarea de formule delactozate/hipoalergenice, decât eventual la prematuri/malnutriţi.

Sugarii diversificaţi vor reveni la alimentaţia anterioară episodului de gastroenterită, dar se vor evita alimentele bogate în carbohidraţi sau grăsimi.

Copiii mai mari pot reveni la o dietă nerestrictivă, echilibrată, care include carbohidraţi (orez, porumb, cartofi, pâine, cereale), carne slabă, iaurturi, fructe şi legume. Aşa numita dietă BRAT (bread, rice, apples and toast), cu variantele BRATTY (+tea and yoghurt) sau BRATCH (+ chicken) deşi extrem de populară a fost folosită empiric și fără a se efectua studii care să ateste siguranţa sau eficacitatea sa. Aceasta are un conţinut energetic redus, este hipoproteică și hipolipidică.

Tratamentul medicamentos

Tratament etiologic

Deoarece marea majoritate a gastroenteritelor au origine virală și evoluție autolimitată, nu este recomandată utilizarea de rutină a antibioticelor. Mai mult, folosirea lor în mod empiric poate duce la apariţia stării de purtător (Salmonella) sau a reacţiilor adverse (risc de sindrom hemolitic şi uremic la pacienţii infectaţi cu E.coli enterohemoragic). Totuşi, antibioticele trebuie utilizate la sugarii mici, cu imunodeficienţe, cu diaree severă și sepsis sau când în scaun apar produse patologice (sânge, puroi). În general se preferă administrarea parenterală. În formele medii de boală, cu coproculturi negative, putem utiliza chimioterapice (Trimetoprim-Sulfametoxazol 6-8 mg/kgc/zi).

În diareea cu *Salmonella*: Ceftriaxonă 50-100 mg/kgc/zi în 1-2 prize, Cefotaxim 50-100 mg/kgc/zi în 2 prize, Amoxicilină 50 mg/kgc/zi în 3 prize. Terapia de linia a II-a: Ciprofloxacină 10 mg/kgc/zi iv sau 20 mg/kgc/zi în 2 prize. Durata tratamentului este în general de 5 zile.

În diareea cu *Shigella*: Ampicilină 100 mg/kgc/zi, mg/kgc/zi, Azitromicină 10 mg/kgc/zi în priză unică po, 3-5 zile, Ceftriaxonă 50-100 mg/kgc/zi, Cefotaxim 50-100 mg/kgc/zi, 5 zile sau Ciprofloxacină în dozele anterior menţionate.

În infecţia cu *Campylobacter jejuni*: Eritromicină 30-50 mg/kgc/zi în 4 prize, Claritromicină 15 mg/kgc/zi în 2 prize sau quinolone (Ciprofloxacină).

Diareea cu *Clostridium difficile*: Vancomicină, Metronidazol.

Tratament patogenic:

Agenţi antiperistaltici: Loperamidul (agonist al receptorilor pentru opioizi, folosit la adulţi în tratamentul diareei acute) nu este indicat la sugari sau copii mici; unele studii recomandă totuşi utilizarea sa la copiii peste 3 ani cu deshidratare uşoară.

Agenţi adsorbanţi sau care reduc secreţia intestinală: la ora actuală se acceptă folosirea smectitei (Smecta 1-3 plicuri pe zi) și a racecadotrilului (Hidrasec, 1-2 plicuri de 3 ori pe zi în funcţie de vârstă).

Probioticele: *Lactobacillus GG*, bifidobacterii, *Sacharomyces boulardii.*

Prebioticele: utilizarea lor în managementul gastroenteritei acute la copil necesită studii suplimentare (ESPGHAN, 2008).

Tratament simptomatic

- Combaterea vărsăturilor: ESPGHAN nu recomandă folosirea de rutină a antiemeticelor. Putem administra Metoclopramid 0,5 mg/kg/zi.
- Combaterea febrei: Paracetamol 40-60 mg/kg/zi, per os sau iv 1,5 ml/kg/doză (la 6 ore).
- Combaterea agitaţiei: Fenobarbital per os, 5mg/kg/zi.
- Suplimentarea aportului de zinc, multivitamine și minerale:

Terapia, este utilă în reducerea severității, dar mai important reducerea episoadelor de diaree la copii. Recomandarea pentru toți copiii cu diaree este de 20 mg de zinc pe zi, timp de 10 zile. Copiii cu vârstă de 2 luni ar trebui sa primească 10 mg pe zi timp de 10 zile. Suplimentarea cu sulfat de zinc în dozele recomandate reduce incidența diareei în următoarele 3 luni. Terapia cu zinc este importantă în managementul diareei la copii subnutriți sau cu diaree persistentă. OMS și UNICEF recomandă terapia de rutină cu zinc pentru copii cu diaree.

Complicații:

- șoc hipovolemic
- insuficienţă renală prin mecanism prerenal
- tromboză de venă renală, tromboză venoasă cerebrală
- acidoză metabolică
- rabdomioliză
- coagulare intravasculară diseminată
- convulsii
- hematom subdural (fontanela anterioară hipertensivă).

Factori de prognostic

Aproximativ 10% dintre copiii din ţările în curs de dezvoltare sunt subponderali.

Deficiențele de macronutrienți sau micronutrienți deficiente sunt legate de episoade mai severe și prelungite de diaree. Starea de nutriție precară conduce la un risc mai mare de deces. Deficitul de zinc suprimă funcţia imunitară şi este asociat cu un nivel crescut de prevalență a diareei persistente. De multe ori duce la malabsorbție și pierdere semnificativă în greutate. Imunosupresia, secundară infecției cu HIV sau a altor afecțiuni cronice, poate fi asociată cu un risc crescut de a dezvolta boala clinică, rezoluția prelungită a simptomelor sau reapariția frecventă a episoadelor diareice.

În general, gastroenterita acută uşoară și medie are un prognostic favorabil, cu excepția sugarilor mici, malnutriţi sau cu deficite imune.

Prevenție

Măsurile riguroase de igienă personală și în colectivităţi, precum și igiena alimentației sunt esenţiale. Alimentaţia la sân reduce incidența bolii diareice acute la sugari!

Vaccinarea împotriva rotavirusului, aprobată de FDA în 2006, la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 24 de săptămâni (administrare orală, 2 doze) a scăzut morbiditatea și mortalitatea bolii diareice acute (preparate: Rotarix, Rotateq).

III. 2. BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Șef lucrări Dr. Valeriu V. Lupu
Asist. Univ. Dr. Ancuța Ignat
Asist. Univ. Dr. Gabriela Păduraru

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), „boala mileniului trei”**,** reprezintă trecerea intermitentă sau permanentă a conţinutului gastric în esofag, determinând un cortegiu de simptome: digestive, respiratorii şi/sau neuro-comportamentale sau absența oricăror acuze.

Etiopatogenie

La apariţia refluxului gastro-esofagian patologic participă în proporţii variabile trei verigi patogenice importante: disfuncţia sfincterului esofagian inferior, disfuncţia esofagiană și disfuncţia gastrică.

În condiţii normale, joncţiunea esogastrică funcţionează ca un veritabil dispozitiv anatomic antireflux care împiedică refluarea conţinutului gastric în esofag. Rolul major îl joacă *sfincterul esofagian inferior (SEI),* un sfincter virtual, care există datorită jocurilor presionale de la nivelul joncţiunii esogastrice. Acest sfincter se maturizează înainte şi după naştere, având un rol antireflux eficace abia după vârsta de 5-7 săptămâni.

Relaxarea tranzitorie a SEI reprezintă mecanismul major de producere a refluxului gastroesofagian. Aceasta poate fi spontană şi apare de obicei după mişcările peristaltice normale. Studii fiziopatologice au arătat că deşi frecvența acestor relaxări este asemănătoare între persoanele sănătoase și cele cu BRGE, la cele din urmă o proporție mai mare sunt însoțite de refluare acidă. Alți factori care influențează presiunea la nivelul SEI sunt de asemenea implicați: disfuncții mecanice, distonii, hormoni, peptide, agenți farmacologici, unele alimente (ciocolata, piperul, cafeaua, grăsimile, băuturile carbogazoase, citricele, roșiile), fumatul, alcoolul.

Hernia hiatală (pătrunderea constantă sau intermitentă în torace a unei părţi din stomac prin hiatusul esofagian) este implicată în refluxul gastroesofagian, deoarece duce la incompetența joncțiunii esogastrice.

Epidemiologie și istorie naturală

Este imposibil de determinat incidența reală a refluxului pentru că cele mai multe episoade sunt asimptomatice și nu se adresează la medic. La noi în țară adresabilitatea scăzută la medicul specialist și lipsa unor date și studii centralizate fac dificilă aprecierea frecvenței BRGE.

Literatura de specialitate raportează o frecvență de 5-9% a BRGE în rândul populației pediatrice, cu predominența sexului masculin (60%).

Incidența maximă a refluxului este între 1-4 luni când este considerat fiziologic. În mare parte, regurgitaţiile dispar până la vârsta de 12-24 luni, persistența lor după această vârstă ridică problema apariției consecinţelor refluxului – esofagita de reflux – şi încadrarea acestor cazuri în boala de reflux gastro-esofagian.

Există și o predispoziție genetică, forma autosomal dominantă pe cromozomul 13 (13q14), care se asociază cu boala severă de reflux, și pe cromozomul 9 (9q22 – 9q31), care se asociază cu leziunile de esofagită de reflux.

Tablou clinic

BRGE determină o suită de manifestări clinice:

- digestive,
- respiratorii,
- neurocomportamentale
- simptome generale sau asociate.

1. Manifestări digestive:

- regurgitaţii
- vărsăturile
- ruminaţia (mericismul)
- disfagia
- odinofagia
- hemoragiile digestive
- sialoreea**.**

2. **Manifestări respiratorii**

Se datoresc aspiraţiei conţinutului gastric în căile respiratorii şi sunt mai bine reprezentate la copil în comparaţie cu adultul. Pot să apară:

- tuse cronică,
- crize de apnee de tip obstructiv,
- wheezing,
- pneumonie cronică sau recurentă,
- simplă răguşeală cronică,
- accese de cianoză la care se adaugă stridor, sughiţ, disfonie,
- pneumonii de aspiraţie,
- crize de astm bronşic,
- bronşite recidivante obstructive,
- otite medii recidivante,
- rinofaringite şi faringite repetate.

Eliminarea unui posibil reflux la un copil cu pneumopatii repetate, tuse cronică, wheezing recurent, crize repetate de astm bronşic a devenit o practică frecventă.

3. Manifestări neurocomportamentale

- tulburări de somn,
- crize de agitaţie şi plâns,
- arcuire şi rigiditate, hiperextensia gâtului,
- iritabilitate generalizată,
- uneori convulsii sau comportament pseudopsihiatric.

Particular, se poate întâlni la copilul mai mare, sindromul Sandifer care cuprinde un complex de semne, ca extensia capului, torticolis, torsiunea gâtului, posturi de tip opistotonus, uneori cu asimetrie facială şi care apare ca răspuns specific al capului la reflux. Se asociază cu hernia hiatală, iar în 50% din cazuri se întâlnesc leziuni de esofagită.

În general, la sugarii sănătoşi sub 6 luni, cu istoric tipic de vărsături repetate postprandiale nu sunt necesare teste diagnostice specifice pentru a pune diagnosticul de reflux. Dacă simptomele nu sunt tipice, sau dacă complicaţiile refluxului sunt suspectate, atunci testele paraclinice specifice sunt indicate.

Consecințe nutriționale:

- tulburări ale creşterii staturoponderale, "falimentul creşterii"
- semne de deshidratare cronică, chiar stări de cetoză cronică neacidotică, în formele persistente, netratate
- anemie hipocromă microcitară.

Explorări paraclinice

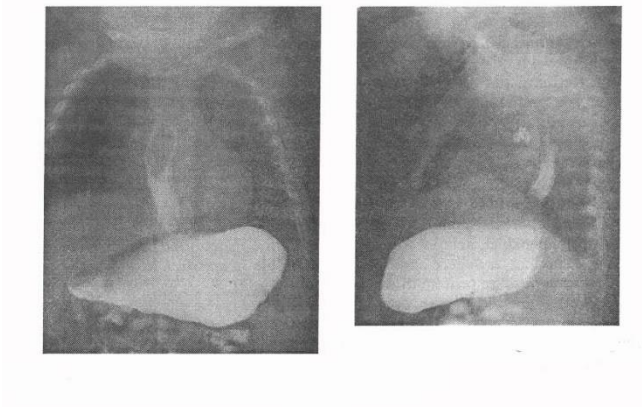
Examenul radiologic baritat/esofagograma cu substanţă de contrast

Este metoda clasică de explorare, cea mai veche, mai simplă şi mai folosită modalitate de evidențiere a refluxului gastroesofagian în ţara noastră. Prezenţa refluxului pe imaginea radiologică presupune evidenţierea refluării soluţiei de sulfat de bariu din stomac în esofag. Rezultatul este considerat pozitiv când soluţia de bariu refluată depăşeşte cu cel puţin 5 cm joncţiunea esogastrică.

Pe lângă faptul că examenul radiologic evidenţiază refluatul, la copiii cu simptome severe de BRGE, tranzitul baritat poate permite vizualizarea unei hernii hiatale largi, o strictură esofagiană, stenoză pilorică, o compresiune sau poate exclude alte cauze anatomice de vărsături care se pot preta la diagnostic diferenţial.

Aşadar, deşi poate fi uşor de aplicat şi cu complicaţii minime, tranzitul esogastric cu substanţă de contrast are multe dezavantaje:

- sensibilitate scăzută: nu furnizează relaţii despre esofagită, este un moment din 24 ore, care rareori sau niciodată nu concordă cu episodul de reflux;
- specificitate limitată: rezultate fals pozitive 30%, rezultate fals negative 14%



a. faţă b. profil

Figura 3.1. Reflux gastro-esofagian evidenţiat radiologic

Monitorizarea pH-lui esofagian

Reprezintă tehnica de investigaţie cu cea mai mare sensibilitate şi specificitate în detectarea şi cuantificarea refluxului acid. Testul este considerat pozitiv dacă pH-ul scade sub 4 pe o durată mai mare de 5 secunde. Se discută de reflux patologic atunci când:

- sunt mai mult de 2 episoade de reflux în medie pe oră,
- timpul sumat de pH < 4 este peste 5% din totalul perioadei pe care s-a făcut determinarea

În interpretării computerizate a datelor înregistrate pe 24h se pot calcula 3 scoruri, în pediatrie este folosit scorul Boix Ochoa (N<11,99).

Sensibilitatea şi specificitatea sunt crescute: sensibilitate de 90% şi specificitate de 100%, la bolnavii cu simptome tipice (pirozis, regurgitaţii acide)

Nefiind o metodă absolută de diagnostic, există şi limite:

- nu poate diagnostica eventualele refluxuri alcaline,
- nu respectă obiceiurile reale ale copilului,
- datele furnizate trebuie corelate cu manifestările clinice

Impedanț-pH-metria

Impedanţa esofagiană este o tehnică utilizată pentru a detecta mişcarea fluidelor (acide şi alcaline), solidelor şi gazelor în lumenul esofagian.

Avantajele impedanț–pH-metriei constau în:

- permite măsurarea RGE acid şi a clearance-ului chimic al esofagului;
- identifică refluxul slab-acid sau alcalin;
- identifică refluxul acid suprapus şi RGE postprandial;
- detectează refluxul gazos;
- determină înălțimea episoadelor de reflux.

Manometria esofagiană

Este o metodă indirectă care înregistrează continuu, timp de 1-3 ore, presiunile endoluminale, nu numai la nivelul sfincterului esofagian inferior, ci şi la alte niveluri ale esofagului, cu ajutorul unor catetere pe care există mai mulţi captatori de presiune. Nu decelează refluxul, ci doar anomaliile de presiune şi motilitate ale corpului esofagului şi SEI.

Marele neajuns al metodei îl constituie faptul că nu evaluează presiunea SEI după mese sau în timpul somnului, momente critice la bolnavii cu reflux. De aceea, actualmente se recurge la determinarea presiunilor timp de 24 ore, sau se fac înregistrări concomitente ale pH-ului şi presiunilor la nivelul esofagului.

Endoscopia digestivă superioară

Vizualizarea endoscopică a esofagului cu prelevarea de biopsii multiple reprezintă metoda de elecţie în diagnosticarea complicaţiilor refluxului - beneficiind de o sensibilitate şi o specificitate de peste 95%.

Metoda foloseşte fibro-endoscoape flexibile şi suple, de dimensiuni mici, adaptate vârstelor pediatrice, cu posibilitate de vizualizare video, stocare şi prelucrare a imaginilor obţinute.

Aspectul macroscopic al esofagului aduce date privind prezenţa de: eritem, ulceraţii, eroziuni, hemoragii, exudate, stenoze, puncte de reper pentru prelevatele bioptice.

Există mai multe clasificări ale esofagitei de reflux, cea mai folosită este Savary-Miller:

Stadiu	**Caracteristici**
Stadiul 0	Mucoasă normală
Stadiul I	Zone congestive neconfluente în esofagul distal (deasupra liniei Z); eritem sau pierderea paterrnului vascular
Stadiul II	Eroziuni longitudinale, necirculare, cu tendinţa la hemoragie a mucoasei esofagiene

Stadiul II a	I + sângerare la atingere (friabilitate)
Stadiul II b	I + sângerare spontană
Stadiul III	Eroziuni longitudinale, circulare, cu tendinţa la hemoragii a mucoasei esofagiene, fără stenoză
Stadiul IVa Stadiul IVb	Ulceraţii cu stenoză sau metaplazie Stenoză fără eroziuni sau ulceraţii

Scintigrafia cu Technețiu 99

Este o tehnică neinvazivă, puţin iradiantă, care foloseşte technețiu 99m coloidal, cândva denumită "milk scan". Refluxul gastro-esofagian este definit ca apariţia unei radioactivităţi proximal de cardia, sensibilitate de 61%, iar specificitatea de 95%.

Testul perfuziei acide sau testul Bernstein - test de provocare ce încearcă să reproducă simptomatologia de reflux, sensibilitatea şi specificitatea metodei în mod diferit, în medie vorbindu-se de o sensibilitate de 86% şi o specificitate de 95%.

Teste pentru determinarea clearance-ului esofagian - mai puţin folosite în practică, deoarece presupune o explorare radiologică sau izotopică, iar iradierea nu este de dorit.

Chestionarele - se bazează pe evaluarea simptomelor şi evită alte teste de diagnostic costisitoare şi invazive, putând fi folosite pentru diagnostic sau pentru evaluarea stadiului de boală.

Terapia empirică - folosirea pe termen scurt a unei terapii cu doze mari de inhibitori de pompă protonică s-a demonstrat a fi o metodă de diagnostic eficientă la adulţi, dar mai puţin studiată la copii. Copiii la care simptomele au cedat după câteva săptămâni de terapie au fost astfel scutiţi de alte metode de diagnostic costisitoare şi invazive. În schimb, în cazul în care simptomele nu cedează sau reapar după întreruperea tratamentului, impune evaluarea completă cu celelalte metode de diagnostic.

Diagnostic diferențial

1. Vărsăturile și regurgitațiile:

- *boli ale esofagului*: acalazie, hernie hiatală, esofagită peptică, atrezie esofagiană cu/fără fistulă esotraheală, inel vascular congenital periesofagian, stenoză esofagiană, duplicaţie esofagiană, diverticul esofagian, corp străin intraesofagian, tumoră periesofagiană

- *afecţiuni ale stomacului*: stenoză hipertrofică de pilor**,** pilorospasm**,** hernie diafragmatică**,** boala ulcerului peptic**,** gastrită**,** volvulus gastric

- *boli ale intestinului*: atrezie intestinală**,** stenoze intestinale**,** ileus meconial**,** malrotaţie**,** volvulus**,** duplicaţie**,** polipoză**,** invaginaţie**,** intoleranţă la proteinele laptelui de vacă sau proteinele din soia**,** boala Hirschprung**,** celiachie**,** apendicită**,** perforaţie intestinală**,** boala Crohn**,** gastroenterită**,** parazitoze

- *afecţiuni ale duodenului*: atrezie**,** pancreas inelar**,** duodenită**,** ulcer

- *afecţiuni ale altor organe abdominale*: hepatită**,** afecţiuni ale vezicii biliare**,** pancreatită**,** peritonită

- ***tulburări extragastrointestinale*****:** septicemie**,** pneumonie**,** otită medie**,** infecţie tract urinar**,** meningită**,** hidrocefalie**,** tumoră cerebrală**,** sindrom Reye**,** vărsături ciclice acetonemice**,** erori înnăscute de metabolism**,** ruminaţie**,** intoxicaţii**,** insuficienţa adrenală**,** acidoză tubulară renală**,** deficite enzimatice

2. Manifestările neurologice şi neurocomportamentale

Diagnosticul de BRGE trebuie avut în vedere la un sugar cu iritabilitate accentuată, comportament coleric, tulburări de somn, dificultăţi de alimentare, modificări ale comportamentului, aceste manifestări fiind expresia leziunilor de esofagită peptică.

De asemenea, la copilul mare şi adolescent, trebuie exclus diagnosticul de BRGE la subiecţii care prezintă modificări ale randamentului şcolar şi intelectual, agitaţie extremă. Mai dificilă este realizarea unui diagnostic diferenţial la copiii cu handicap neuromotor.

Torticolisul (sindromul Sandifer), deşi rar întâlnit, obligă la diagnostic diferenţial cu afecţiuni neuromusculare şi neurodegenerative, însoţite de rigiditate, arcuire şi poziţii particulare ale corpului.

3. Manifestările respiratorii - pot complica tabloul clinic din boala de reflux. De multe ori se ajunge la diagnosticul de BRGE prin excludere la un sugar cu wheezing recurent, pneumopatii repetate, tuse cronică, în majoritatea cazurilor, aceştia beneficiind perioade lungi de timp de tratamente complexe şi costisitoare pentru o patologie respiratorie care nu există *per se*. Trebuie exclus de primă intenție refluxul la copiii cu manifestări de astm bronşic, episoade de tuse persistentă, sau otite medii recidivante.

Diagnostic pozitiv se stabileşte prin însumarea datelor de:

- ➢ Anamneză;
- ➢ examen clinic amănunţit, repetat;
- ➢ explorări paraclinice;
- ✓ teste directe;
- ✓ teste indirecte;
- ➢ evoluţie.

Existenţa posibilităţilor multiple de explorare nu justifică recomandarea lor de rutină în toate cazurile, ci în cazuri atent selecţionate. De asemenea, există şi reversul medaliei: multiple cazuri rămase nediagnosticate, deşi cu simptomatologie tipică datorită slabei complianţe sau adresabilităţii scăzute la medic.

Tratament

Managementul actual al bolii de reflux gastroesofagian îl reprezintă controlul simptomatologiei şi al impactului său major asupra calităţii vieţii.

1. Măsurile generale au o importanţă majoră în tratamentul bolii, fiind recomandat obligatoriu tuturor pacienţilor, indiferent de vârstă. Ele au la bază modificarea stilului de viaţă, începând cu sugarul mic cu simptome de reflux şi continuând cu copilul mare şi adolescent.

Educaţia părinţilor

În caz de reflux gastro-esofagian funcţional la sugarul mic, regurgitaţiile şi vărsăturile se rezolvă spontan pâna la vârsta de 1 an. În acest caz, trebuie explicată părinţilor natura fiziologică,

benignă a afecţiunii şi lămurită distincţia dintre refluxul fiziologic şi cel patologic. Părinţii trebuiesc ascultaţi şi liniştiţi, trebuie să le înţelegem anxietatea, vorbindu-le despre istoria naturală a bolii.

Recomandări posturale (poziţionarea)

Plasarea sugarului în poziţie proclivă dorsală, cu capul într-o parte, la o înclinaţie de 30-45° este eficientă în controlul regurgitaţiilor şi/sau vărsăturilor şi implicit a refluxului.

La copiii mai mari şi la adolescenţi, se recomandă să nu se culce după masă cel puţin 1-2 ore, se interzice să ridice obiecte grele sau să desfăşoare activităţi în care trebuie să stea aplecaţi.

Măsuri dietetice

(a) sugar şi copilul mic:

- preparate care îngroaşă mesele sau formulele îngroşate (Gelopectose 3-5%, Gumilk 2%)
- formule de lapte antireflux,
- alimente consistente pentru sugari de tipul formulelor cu cereale (făina de porumb şi tapioca)
- prânzuri mici şi frecvente
- evitarea unui mediu ambiental tabagic care scade presiunea SEI şi toate sursele de compresiune pe abdomen: înfăşatul sau îmbrăcămintea prea strânsă, bandaj antiherniar neadecvat sau manipulările intempestive care pot provoca regurgitaţii sau vărsături.

(b) copil mare şi adolescent

- mese mici şi frecvente, la ore regulate, mici gustări între mese,
- ultima masă luată cu 2-3 ore înainte de culcare,
- evitarea somnului imediat după masă,
- evitarea alimentelor prea reci sau prea fierbinţi,
- evitarea consumului de condimente, băuturi carbogazoase, citrice, roşii, mese copioase bogate în grăsimi, ceaiul negru, cafeaua, cacao, ciocolata,
- interzicerea fumatului activ şi pasiv,
- stabilirea atentă a indicaţiilor şi posologiei medicamentelor cunoscute că scad presiunea SEI, cum ar fi: anticolinergicele, nitriţii, teofilina, cafeina, diazepamul, agoniştii β - adrenergici, antagoniştii α - adrenergici, dopamina, blocanţii canalelor de calciu, xantinelor, etc.;
- la cei hiperponderali se recomandă regim hipocaloric şi exerciţii fizice susţinute pentru a obţine scăderea în greutate, obezitatea creşte presiunea intraabdominală;
- combaterea episoadelor de tuse care cresc presiunea intraabdominală;
- evitarea hainelor prea strâmte.

1. Tratamentul medicamentos

Tratamentul este diferenţiat în funcţie de prezenţa complicaţiilor şi se bazează pe trepiedul: prokinetice, antiacide şi antisecretorii.

1) Medicamente prokinetice

Se administrează cure terapeutice de 8 săptămâni:

a) *Metoclopramidul* - 0,1 – 1 mg/kgc/zi, în medie 0,5 mg/kgc/zi, în 3 prize zilnice, cu 30 – 45 minute înaintea meselor principale.

b) Agenții prokinetici au un rol limitat deoarece riscul efectelor adverse este mai mare decât beneficiile. Ghidurile actuale nu susțin utilizarea de rutină a agenților prokinetici pentru tratamentul BRGE la sugari și copii.

2) Terapia antisecretorie (de diminuare a acţiunii agresive a conţinutului refluat) - un adjuvant important la tratamentul prokinetic folosit îndeosebi la bolnavii cu leziuni de esofagită.

a) *Antagoniştii receptorilor H2* (receptorii histaminici H2) - acţionează prin scăderea secreției de acid, inhibând RH2 la nivelul celulelor parietale gastrice. Dintre membrii seriei *(Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina*), cei mai utilizaţi în pediatrie sunt Ranitidina şi Nizatidina. Mai puțin eficienți decât IPP atât pentru ameliorarea simptomelor, cât și pentru vindecarea esofagitei – aplicabilitate limitată.

Dozele recomandate sunt:

- Ranitidina (Zantac): 2 mg/kgc/doză de 3 ori/zi (max. 6 mg/zi);
- Famotidina: 0,5 – 1 mg/kgc/doză, de 2 – 4 ori/zi;
- Nizatidina (Axid): 6 – 10 mg/kgc/zi în 3 prize.

Blocantele de RH2 sunt încă folosite ca terapie de primă linie pentru esofagitele uşoare şi medii, cu durata tratamentului de 6 – 8 săptămâni pentru esofagitele uşoare şi cu o durată a tratamentului de 3 – 4 luni pentru formele moderate de esofagită.

b) *Inhibitorii de pompă de protoni (IPP)* - cea mai eficientă medicaţie care produce supresia acidului clorhidric, leagă covalent şi dezactivează pompele de protoni din celulele parietale (pompele H+/K+ - ATP-aza).

Inhibitorii de pompă de protoni sunt reprezentați de benzimidazoli: *Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol* - doza 1 mg/kgc/zi.

Ghidul NASPGHAN/ESPGHAN apreciază IPP ca cea mai eficientă terapie la copiii cu BRGE, determinând dispariţia simptomatologiei de reflux în peste 90% din cazuri.

3) Antiacidele - cele mai bune rezultate s-au obţinut cu alginaţii (*Gaviscon)*, urmaţi de combinaţia hidroxid de aluminiu – hidroxid de magneziu (*Maalox),* deosebit de eficace în neutralizarea refluxului mixt. Se administrează cu 1 ½ - 2 ore după mesele principale şi la culcare.

3. Tratamentul chirurgical

Se recurge la terapia chirurgicală antireflux când au apărut complicaţii severe ale BRGE sau când tratamentul medical a eşuat.

Fundoplicatura Nissen este metoda preferată, foarte eficace în controlul vărsăturilor. Se realizează pe cale chirurgicală clasică, iar în ultimul timp, tot mai multe centre recurg la intervenţia pe cale laparoscopică, superioară tehnicilor clasice, datorită vizibilităţii mai bune şi caracterului mai puţin invaziv şi agresiv.

Evoluție și complicații

BRGE este o afecţiune cu prognostic bun, probleme punând apariția complicațiilor.

Factori de prognostic nefavorabil pot fi consideraţi:

- diagnosticul de esofagita severă, stenoză esofagiană sau esofag Barrett;
- copii encefalopaţi sau cu alte tare neurologice sau tulburări comportamentale;
- alte boli asociate (ex. sclerodermie, fibroză chistică);
- tratament incorect, cu discordanţă între tipul leziunii şi tipul de tratament utilizat;
- lipsa de complianţă a pacienţilor sau părinţilor;
- rezistenţa la tratament (nonresponsivii la IPP).

Esofagita peptică (esofagita de reflux) - cea mai frecventă complicaţie, având expresie clinică şi endoscopică din perioada neonatală şi până la adolescenţă. Clinic se manifestă prin disfagie şi/sau hematemeză, ragade comisurale, falimentul creşterii, eventual dureri retrosternale, în funcţie de severitatea leziunilor. Tratamentul este diferenţiat în funcţie de gradul leziunilor. Formele uşoare şi moderate beneficiază de administrarea antagoniştilor receptorilor H2, iar în formele severe se recurge la folosirea IPP, cu menţiunea că se asociază obligatoriu terapia posturală şi măsurile dietetice.

Stenoza peptică - complicaţia cea mai redutabilă a esofagitei peptice. Are ca simptom principal disfagia, diferenţiată pentru solide, lichide sau completă, în funcţie de gradul stenozei. Tratamentul depinde de gradul stenozei; în general se recurge la tratament dilatator pe cale endoscopică cu bujii Savary.

Ulcerul esofagian - complicaţie rară, care poate apare pe fondul leziunilor de esofagită. Tratamentul susţinut cu IPP pe o durată de 3 – 4 luni, ameliorează simptomatologia şi chiar vindecă leziunea.

Hemoragia digestivă superioară - complicaţie rară, dar posibilă, chiar din perioada neonatală şi apare ca rezultat al leziunilor de esofagită. Un tratament corect antireflux rezolvă sângerarea.

Esofagul Barrett - înlocuirea epiteliului esofagian de tip malpighian cu epiteliu cilindric columnar (metaplazie gastrică sau intestinală); epiteliul Barrett este considerat ca o vindecare vicioasă a epiteliului esofagian agresat în cursul refluxului. Este foarte rar la copii, mai frecvent fiind la adolescent. Tratamentul poate fi medicamentos, utilizând IPP pe perioadă îndelungată, sau esofagectomia chirurgicală.

III.3. ULCERUL GASTRODUODENAL

Şef lucrări Dr. Smaranda Diaconescu
Şef lucrări Dr. Ştefana Moisă
Asist. Univ. Dr. Nicoleta Gimiga

Definiție

Ulcerul peptic este, prin definiţie, o leziune profundă care întrerupe *muscularis mucosae* a peretelui gastric sau duodenal. Gastritele şi ulcerul peptic sunt divizate în două mari categorii, anume primare şi secundare, atât din punct de vedere al etiologiei, dar şi al modificărilor histopatologice, clinicii şi evoluției. Majoritatea cazurilor de ulcer peptic primar apare în asociere cu gastrita cronică, difuză sau antrală. Semnificaţia acestei asocieri a căpătat o nouă interpretare după descoperirea în 1983 a unei bacterii spiralate ce coloniza mucoasa gastrică, *Helicobacter pylori*. Ulcerele secundare apar în contextul unei agresiuni severe asupra organismului (șoc, sepsis, arsuri, traumatisme craniocerebrale), în cadrul unor boli sistemice sau anumitor infecţii la pacienţii imunodeprimaţi precum şi datorită unor factori exogeni bine determinaţi (medicamente, substanțe corozive).

Date epidemiologice

Incidența bolii peptice la copil este încă un subiect controversat; totuşi, în marile centre de gastroenterologie a fost raportată o frecvenţă de 4,4/10.000 internări (alți autori se referă la 4-6 cazuri noi/an).

Prevalenţa infecţiei cu *H.pylori*, variază în funcție de localizarea geografică, precum și de caracteristicile grupului studiat. În general prevalența crește cu vârsta și este corelată cu statusul socioeconomic din perioada copilăriei. Este crescută în țările în curs de dezvoltare, ajunge chiar până la 90% și scăzută în țările dezvoltate, sub 10%.

În acelaşi timp, în ultimele decade s-a constatat scăderea numărului de ulcere *H.pylori*-pozitive şi creşterea prevalenţei ulcerelor gastrice şi duodenale *H.pylori*-negative; aceste date diferă de studiile anterioare în care doar o proporţie redusă dintre ulcerele copilului nu erau asociată cu *H.pylori* sau consumul de AINS. Incidența reală a ulcerului secundar nu poate fi stabilită cu exactitate deoarece depinde de frecvenţa maladiilor cauzatoare.

Rata mortalităţii prin boala ulceroasă primară este extrem de redusă în contrast cu copiii mici cu ulcere de stres complicate de hemoragii sau perforaţii.

Diferenţele interrasiale sunt descrise mai clar în cazul infecţiei cu *H.pylori*, a cărei prevalenţă în SUA este crescută la populaţiile de culoare şi cele hispanice.

Sex ratio: ulcerul primar are o incidenţă de 2-3 ori mai mare la copiii de sex masculin în timp ce raportul B/F pentru întreaga vârstă pediatrică este 1,5/1.

Vârsta: boala ulceroasă primară este rară la copiii sub 10 ani; prevalența ei creşte în adolescenţă. Ulcerul secundar poate apare la orice vârstă, dar este mai frecvent la copiii sub 6 ani.

Patogenie

Patogenia bolii peptice primare:

- dezechilibrul între factorii de apărare/agresiune ai mucoasei
- *Helicobacter pylori*

- ereditatea
- antecedentele familiale
- stresul psihologic

1. <u>Dezechilibrul între factorii de apărare/agresiune</u>

Ulcerul gastric:

- afectarea ***mecanismelor de apărare*** ale mucoasei;
- anomalii ale motilităţii (staza gastrică şi dismotilitatea antrală);
- refluxul duodenogastric (sărurile biliare, lizolecitina şi tripsina).

Ulcerul duodenal:

- agresiunea clorhidropeptică (acţiunea conjugată a HCl şi a pepsinei);
- reducerea fluxului sanguin intramucos ce favorizează retrodifuziunea protonilor în celulele epiteliale;
- accelerarea evacuării gastrice.

Linii de apărare:

- secreţia de mucus şi bicarbonat;
- celulele epiteliului gastric;
- vascularizaţia laminei propria.

Consecinţele conflictului (factorii agresivi/mecanismele de citoprotecţie):

- scăderea diferenţei de potenţial a mucoasei
- alterarea stratului de mucus şi a surfactantului
- retrodifuziunea protonilor
- deprimarea sintezei de prostaglandine
- excesul de mediatori ai inflamaţiei
- inducerea unui stres oxidativ
- tulburări circulatorii intramucoase
- fenomene de necroză, reepitelizare şi regenerare.

2. *<u>Helicobacter pylori</u>*

În 1983, Warren şi Marshall descoperă o bacterie Gram negativă, spiralată, în fragmente de biopsie gastrică prelevate endoscopic. Bacteria colonizează nu numai epiteliul gastric, dar şi ariile de metaplazie gastrică duodenală, esofagul Barrett şi mucoasa gastrică ectopică (diverticul Meckel). *H.pylori* este implicat în producerea gastritei cronice, a ulcerului gastric (UG) şi duodenal UD), a cancerului gastric precum şi a limfomului de tip MALT. Infecţia cu *H.pylori* este dobândită în copilărie, în general sub vârsta de 5 ani, iar în absenţa tratamentului durează toată viaţa. Factorul major de risc pentru infecţie este reprezentat de condiţiile socio-economice precare.

Modalitatea de transmitere a *H.pylori* nu este pe deplin elucidată. Rezervorul cunoscut este stomacul uman. Posibilităţile de transmitere sunt fecal-oral, oral-oral sau gastric-oral. Transmiterea prin apă a fost studiată în ţările în curs de dezvoltare. Dovada transmiterii prin vectori este bazată pe faptul că muştele de laborator pot purta *H.pylori* pe corp şi în intestin.

Factorii de virulenţă bacteriană sunt: motilitatea, aderenţa la mucoasa gastrică, producerea de enzime şi toxine.

Flagelii conferă motilitate bacteriei, permiţându-i deplasarea în stratul de mucus.

H.pylori foloseşte cel puţin cinci adezine diferite pentru a se lega de celulele epiteliului gastric.

Virulenţa tulpinilor de *H.pylori* a fost comparată în funcţie de capacitatea lor de a produce proteina citotoxică asociată (cagA) şi toxina vacuolizantă (vacA); astfel, există două fenotipuri, I (vacA+, cagA+), asociat mai frecvent cu cancerul gastric şi II (vacA-, cagA-).

Cel mai important factor de virulenţă este ureaza, esenţială pentru colonizarea stomacului. Ureaza protejează bacteria împotriva acidităţii gastrice, iar amoniacul generat de urează este necesar pentru sinteza proteinelor bacteriene, dar are efect toxic pentru celulele epiteliului gastric care vor suferi un proces de vacuolizare.

3. *Ereditatea.* Ulcerul duodenal primar se asociază cu grupul sanguin 0I. Ulcerul peptic se mai asociază de asemenea cu o incidenţă mai crescută a unor antigene tisulare HLA (ulcerul duodenal cu $B_{18}B_{40}$, $B_{35}B_{40}$, $A_{10}B_5$, $A_{10}B_{40}$ iar cel gastric cu A_3B_7, A_3B_{40}, $B_{14}B_{15}$) şi cu status-ul AB0 nesecretor.

Părinţii, fraţii şi copiii unui bolnav ulceros vor avea mai multe şanse de a dezvolta boala peptică; de asemenea s-au descris cazuri la gemeni monozigoţi mai frecvent decât la dizigoţi.

4. *Antecedentele familiale.* În ulcerul duodenal al copilului există antecedente familiale în 23 – 62% din cazuri. Existenţa unui ulcer la rudele de gradul I este mai frecventă în UD decât în UG şi la copiii peste 7 ani.

5. *Factorii psihogeni.* Portretul psihologic al unui copil ulceros ar include: perfecţionism, anxietate, personalitate introvertită, relaţii minime familiale şi sociale. Au mai fost citate stresul şcolar important, precum şi dispariţia unuia dintre părinţi într-un interval de 12 luni anterior apariţiei ulcerului.

b) patogenia bolii peptice secundare

Tabel 3.3. Cauzele ulcerelor secundare

Stres	şoc, sepsis, politraumatisme, arsuri, detresă respiratorie neonatală
Agenţi exogeni	substanţe corozive aspirină AINS şi corticosteroizi antibiotice factori mecanici (sonda nazo-gastrică, corpi străini) alcoolul
Boli de sistem	mastocitoză, insuficienţă respiratorie cronică (mucoviscidoză), cardiopatii decompensate, artrita reumatoidă, diabetul insulinodependent, sindrom nefrotic, ciroză hepatică, insuficienţă hepatică acută toxică, boala Crohn, deficitul de α_1-antitripsină, siclemia, insuficienţa renală cronică, MEN I, hiperparatiroidismul , hiperfuncţia celulelelor G antrale, sindromul Zollinger Ellison;
Infecţii	Virale: CMV, Herpes simplex. Bacteriene: Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, E.coli, C.perfringens Fungice: Candida

Ulcerele secundare sunt cel mai frecvent întâlnite în patologia pediatrică şi reprezintă circa 80% dintre ulcerele copilului sub 7 ani şi după unii autori, chiar peste 95% din perioada neonatală.

- **Ulcerul de stres**

Factori de risc: arsuri extinse, leziuni craniene cu hipertensiune intracraniană, sepsis, traumă severă, insuficienţă multiplă de organ, necesar de transfuzie masivă, ARDS, necesar de suport ventilator mai mare de 48 ore, spitalizare în Terapie Intensiva mai mult de o săptămână, insuficientă renală oligurică, disfunctie hepatică post-traumatică, coagulopatii, administrare de steroizi în doze mari.

Fiziopatologie

Celulele parietale ale mucoasei gastrice secretă acid, activitate influenţată de stimularea vagală, histamină, gastrină. Mucoasa este protejată de stratul mucos, aflat sub protecţia prostaglandinelor şi oxidului nitric.

Secreţia acidă şi mecanismele protectoare sunt entităţile care joacă un rol în fisurarea barierei mucoase. În gastrita de stress, secreţia acidă este normală sau scăzută. Astfel, hipersecreţia acidă nu este un factor etiologic semnificativ. În paralel, secreţia de bicarbonat scade, astfel încât suprasarcina de protoni nu mai poate fi compensată.

Stresul cauzează şi scăderea fluxului sangvin la nivelul mucoasei, ducând la ischemie şi distrucţie tisulară.

Alţi factori implicaţi în patogenia ulcerului de stress sunt: scăderea nivelelor de somatostatină din celulele D antrale, alterarea sintezei locale de prostaglandine, modificarea nivelelor serice de adrenocorticoizi şi catecolamine, alterări la nivelul neuropeptidelor SNC.

Forme clinice particulare: ulcerele la pacienţii cu arsuri (Curling), ulcerele din cadrul bolilor sistemului nervos (ulcerele Cushing).

Ulcerele Cushing se întâlnesc la pacienţi cu activitate vagală crescută, cu secreţie acidă crescută şi nivel crescut al gastrinei circulante. Sunt de obicei solitare şi morfologic similare ulcerelor gastrointestinale obişnuite. Acest tip de ulcer are predispoziţie crescută spre perforaţie.

Ulcerele Cushing se întâlnesc la pacienţii cu arsuri extinse, putând fi localizate la orice nivel al tractului gastrointestinal. Se caracterizează prin secreţie gastrică crescută şi se complică prin perforare mai frecvent decât ulcerul de stress.

- **Ulcerul produs de agenţi exogeni**

Ingestia accidentală de ***substanţe caustice*** apare în general la copiii cu vârste între 1 şi 3 ani. Extinderea şi severitatea leziunilor tractului gastrointestinal depind de tipul agentului ingerat, de cantitatea, concentraţia, pH-ul şi starea fizică a acestuia. Bazele puternice determină ***necroză de lichefiere*** şi produc atât leziuni esofagiene cât şi gastrice, iar acizii (acid sulfuric, clorura de zinc), prin ***necroză de coagulare***, determină în special leziuni gastrice.

Preparatele antiinflamatorii nonsteroidiene (Aspirina, Fenilbutazona, Indometacinul, Ibuprofenul, Acidul mefenamic şi Naproxenul) determină gastrită erozivă, cât şi ulcer peptic. Efectele gastrotoxice ale AINS sunt atât directe (hemoragii gastrice subepiteliale, eroziuni ale mucoasei), cât şi sistemice (inhibarea sintezei de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei).

Corticoizii inhibă secreţia de bicarbonat şi producerea de mucus şi de ciclooxigenază ceea ce duce la scăderea sintezei de prostaglandine.

Alţi factori exogeni care influenţează epidemiologia ulcerului

- Consumul de ***etanol*** pare de asemenea implicat în producerea ulcerelor secundare.
- ***Drogurile***: s-au semnalat perforaţii ulceroase apărute la consumatorii de cocaină.
- ***Factorul alimentar***: nu s-a dovedit până în prezent despre niciun aliment că ar avea rol predispozant sau cauzal în ulcerogeneză; mai curând este vorba despre ***obiceiuri alimentare***. Ulcerul duodenal este favorizat de alimentaţia bogată în ***calciu***. Factorul alimentar este implicat însă în producerea ***cancerului gastric***, după cum atestă studii epidemiologice care asociază această maladie cu dietă excesiv de sărată (cauză de atrofie gastrică) şi săracă în fructe proaspete (vitaminele antioxidante au rol protector).
- ***Fumatul*** predispune atât la boala ulceroasă, cât şi la dezvoltarea unui cancer gastric. Se mai consideră că fumatul întârzie vindecarea ulcerelor gastrice şi duodenale.

Clinica bolii ulceroase

a) În ceea ce priveşte tabloul clinic al **ulcerelor primare** se discută despre sindromul funcţional digestiv şi/sau complicaţiile revelatoare.

Sindromul funcţional digestiv cuprinde ***durerea abdominală recurentă*** şi ***vărsăturile,*** unde vârsta pacienţilor joacă un rol esenţial.

La copilul mic simptomatologia este dominată de ***vărsături;*** acestea pot apărea în legătură cu alimentaţia şi se însoţesc de agitaţie, plânset şi pot determina anorexie şi hipotrofie ponderală. Vărsăturile sunt cvasiconstante înaintea vârstei de 3 şi chiar 6 ani.

Durerea abdominală reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă a ulcerului peptic primar, dar nu poate fi identificată cu certitudine decât după vârsta de 3 ani. Durerea abdominală este în general difuză, uneori epigastrică sau periombilicală, în orice caz dificil de localizat, mai ales la copiii sub 6 ani; peste această vârstă copilul poate identifica destul de bine sediul suferinţei. Descrierea clasică este de durere nocturnă care trezeşte copilul din somn, este intensificată de ingestia de alimente (contrar simptomatologiei adultului) şi ameliorată de postul alimentar. Sugestivă este şi asocierea dintre vărsăturile cronice şi durerea localizată în abdomenul superior. Se notează perioade de exacerbare şi remisiune ale durerii cu durată variabilă, de la săptămâni la luni. La vârsta şcolară şi în adolescenţă sindromul dureros este mai bine exprimat devenind asemănător cu cel al adultului.

● **Sediul** durerii este epigastric în 34-51% din cazuri; uneori se notează iradiere posterioară sau în bandă. O durere cu sediu atipic poate induce confuzii de diagnostic, mai ales dacă este vorba despre fosa iliacă dreaptă (apendicită, diverticul Meckel).

● **Orarul** durerii poate fi caracteristic (postprandial precoce fără crize nocturne sau, mai frecvent, postprandial tardiv şi/sau nocturn); această ultimă situaţie este mai sugestivă pentru boala peptică.

● **Tipul** durerii variază; uneori este vorba de crampe, senzaţie de tensiune abdominală, alteori de arsuri. Durerea poate fi calmată de ingestia de alimente sau de vărsătură dar mai puţin frecvent ca la adult.

● **Periodicitatea** durerii: există în general perioade de latenţă scurte (mai puţin de o lună); în puseul acut durerile apar o dată sau chiar şi de 2-3 ori pe zi, rareori mai des.

Vărsăturile: pot fi alimentare, bilioase sau pot îmbrăca aspectul de hematemeză. Sugestivă este apariţia nocturnă a acestora.

Alte **simptome** sunt: scădere în greutate uneori importantă în cazurile cu istoric îndelungat de dureri abdominale şi vărsături, cefalee care poate chiar domina simptomatologia şi poate apare după ingestia de alimente, greaţă, pirozis (semn clinic al esofagitei asociate), balonări, plenitudine postprandială, saţietate precoce, regurgitaţii, eructaţii; s-au semnalat şi cazuri de pancreatită satelită. Printre tulburările de tranzit semnalate se remarcă constipaţia (mult mai frecvent întâlnită însă la adult), dar şi diareea persistentă.

Semnele de alarmă, ce impun prezentarea promptă la medic, includ: sângerare, saţietate precoce, pierdere inexplicabilă în greutate, disfagie sau odinofagie progresive, vărsături recurente, apărute la pacienți cu istoric familial de cancer gastrointestinal.

Complicații

● ***Perforaţia***: este menţionată ca o complicaţie extrem de rară a unui ulcer peptic primar la copil, mai frecvent întâlnită în localizarea ***duodenală*** a bolii; îmbracă aspectul unui abdomen acut peritonitic, cu sindrom biologic inflamator şi prezenţa pneumoperitoneului la examenul radiologic. Poate fi obiectivată şi prin ultrasonografie.

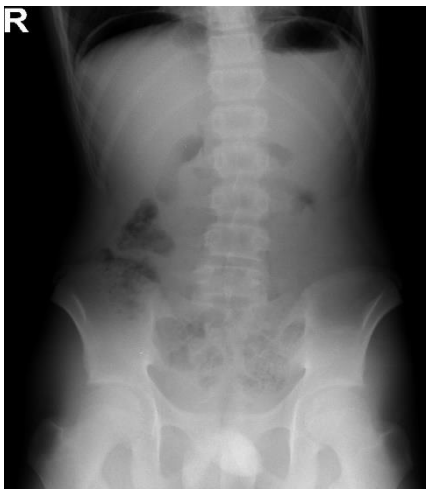


Fig. 3.2. Pneumoperitoneu

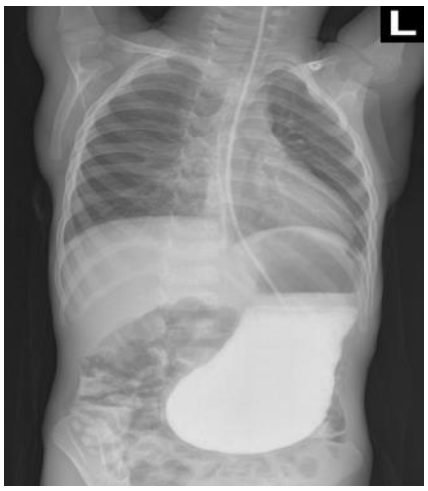


Fig. 3.3. Stenoză pilorică

● ***Hemoragia digestivă***: este complicaţia revelatoare cel mai frecvent întâlnită, manifestată prin hematemeză şi mai rar prin melenă.

Examenul obiectiv va observa aspectul general al copilului, semnele vitale, frecvenţa cardiacă, pulsul, timpul de recolorare capilară, starea de hidratare, paloarea cutaneo-mucoasă fiind completat de examenul toracelui, al abdomenului şi tuşeul rectal. In cazul hemoragiilor semnificative hemodinamic se noteaza scăderea tensiunii arteriale cu mai mult de 20 mm Hg/24 ore, creșterea frecvenței cardiace cu mai mult de 20 bătăi/minut în 24 ore, parametri în funcție de care se apreciază clinic și nevoia intervenției chirurgicale de urgentă. Ca teste de laborator sunt necesare hemoleucograma completă- relevă deglobulinizarea, numărătoarea de trombocite, dozarea electroliţilor, ureei, glicemiei, măsurarea timpului de protrombină şi a celui parţial de tromboplastină, determinarea grupului sanguin şi a Rh-ului, ASTRUP-ul, examenul de urină şi detectarea hemoragiilor oculte în scaun (la copiii cu hematemeză).

● ***Stenoza pilorică*****:** ulcerul se poate complica cu o stenoză pilorică; aceasta se manifestă prin vărsături incoercibile, uneori cu caracter sanguinolent, asociate cu un sindrom de luptă, dar fără a se putea identifica oliva pilorică. Complicaţia a fost descrisă mai frecvent în ***ulcerul gastric***.

b) clinica ulcerelor secundare: simptomatologia este în mod particular legată de vârstă.

În perioada ***neonatală*** complicaţiile revelatoare sunt pe departe cele mai frecvente, pe primul loc fiind situate atât perforaţia cât şi hemoragia digestivă.

Între ***o lună şi trei ani*** perforaţia şi/sau hematemeza/melena sunt de asemenea des semnalate, dar apar şi manifestări de tipul vărsăturilor sau plânset după ingestia de alimente.

Între ***3 şi 6 ani*** durerile abdominale sunt mai bine exprimate, uneori nocturne, în timp ce în formele subacute vărsăturile sunt cvasiconstante.

Începând cu ***vârsta de 6-7*** ani perforaţia este rară, ulcerul debutează fie prin hematemeză sau un sindrom dureros aproape tipic dar, la această vârstă, proporţia ulcerelor secundare scade.

Diagnostic

Este vorba despre investigaţii care permit stabilirea existenţei şi localizării ulcerului (endoscopia digestivă superioară şi tranzitul baritat esogastroduodenal) şi despre investigaţii care ajută la stabilirea mecanismului etiopatogenic (evidenţierea infecţiei cu *Helicobacter pylori,* studiul secreției acide gastrice, dozarea gastrinemiei şi a pepsinogenului I seric).

a) Examenul radiologic

Diagnosticul bolii ulceroase s-a bazat mult timp pe datele radiologice. Acest examen nu mai prezintă astăzi interes datorită sensibilităţii sale reduse şi invazivităţii sale - fiind în momentul de faţă aproape în totalitate înlocuit de endoscopie. Examenul radiologic îşi păstrează totuşi utilitatea în stenozele pilorice atipice ale copilului mare care pot masca un ulcer bulbar.

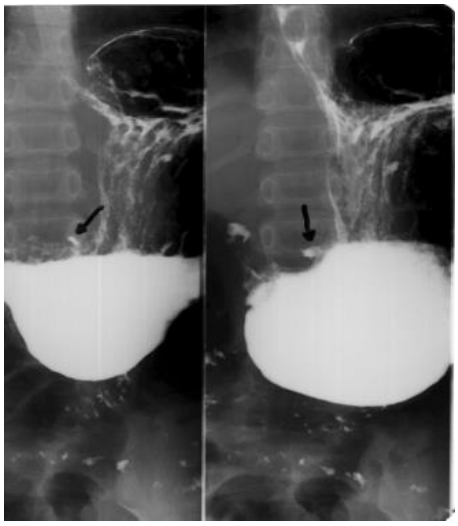


Fig. 3.4. Nișa gastrică

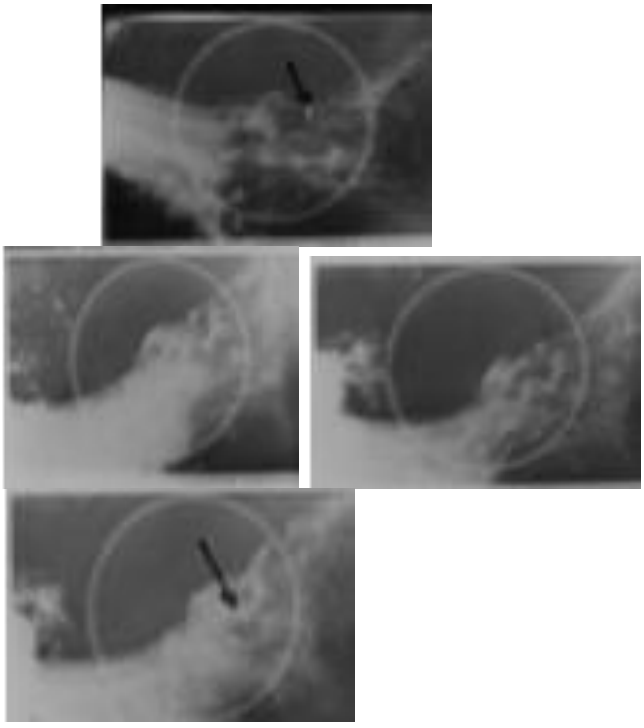


Fig. 3.5. Nişă bulbară

Semnul radiologic ***direct*** este reprezentat de ***nişă,*** situată pe mica curbură în UG primar; craterul prezintă de obicei margini abrupte, iar dacă este de dimensiuni mari se poate umple în totalitate cu bariu; un alt semn important este convergenţa pliurilor mucoasei. În UD semnul cel mai important rămâne de asemenea ***nişa***, alături de ***semne indirecte*** ca edemul mucoasei, deformarea bulbului etc.

b) endoscopia digestivă superioară reprezintă în momentul de faţă standardul de aur în diagnosticul ulcerului; este sigură şi eficientă, sensibilă şi specifică, permiţând localizarea ulcerului, stadiul de evoluţie al nişei, caracterul benign/malign al acesteia, evidenţierea leziunilor asociate şi prelevarea de biopsii pentru *H. pylori.*

Forma ulcerului este rotundă sau ovalară; se mai descriu ulcere lineare sau de tip salami. Baza ulcerului poate fi de culoare gri-roşcat, uşor neregulată (ţesut de granulaţie) dar poate fi şi albă, netedă indicând faptul că este alcătuită mai ales din ţesut muscular cu puţin ţesut de granulaţie.

Baza ulcerului poate fi reprezentată şi de pancreas sau ficat (în cazul ulcerelor penetrante); de asemenea se pot vizualiza sufuziuni hemoragice sau artere erodate.

Ca leziuni de însoţire se notează gastrita cronică şi ca aspect particular asociat infecţiei Helicobacter pylori, gastrita nodulară antrală.

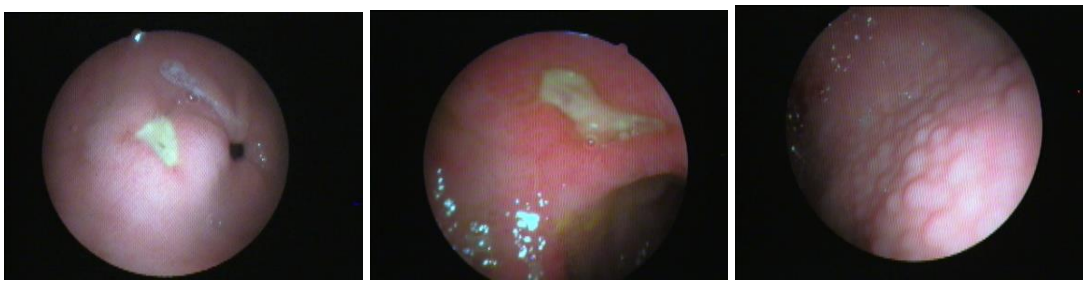


Fig.3.6. UG; UD; Gastrita nodulară antrală

c) Diagnosticul infecţiei cu *Helicobacter pylori*

Testul PCR (polymerase chain reaction) se poate efectua pe fragmentele de biopsie gastrică; poate detecta ADN-ul bacterian în sucul gastric, materii fecale, placă dentară, salivă şi apă.

Tabel 3.4. Teste diagnostice pentru *Helicobacter pylori*

Test	Sensibilitate(%)	Specificitate(%)	Utilitate
Metode invazive			
Endoscopie plus biopsie			Strategia diagnostică de preferat la copii cu dureri persistente sau severe la nivelul abdomenului superior
Histologie	> 95	98	Sensibilitate redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut
Activitatea Ureazei	93 - 97	> 95	Sensibilitate redusă de IPP, antibiotice, compuşi care conţin bismut şi o sângerare activă
Cultura	90-95	100	Necesită mijloace tehnice deosebite

Tabel 3.4. Teste diagnostice pentru *Helicobacter pylori*

Test	Sensibilitate(%)	Specificitate(%)	Utilitate
Metode neinvazive			
Serologia pentru imunoglobulina G	85	79	Sensibilitatea şi specificitatea variază mult; rezultatele pozitive pot persista câteva luni după eradicare
			Siguranţa la copii nu e validată; nerecomandabil
Testul respirator cu uree marcată	95 - 100	91 - 98	Necesită echipamente specializate; sensibilitatea este redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut; test cert pentru verificarea eradicării
			Cel mai sigur test neinvaziv la copii dar cu procente ridicate fals-pozitive la copiii sub 6 ani comparativ cu cei de vârstă şcolară şi adolescenţi
Antigenul *H. pylori* în scaun	91 - 98	94 - 99	Sensibilitatea este redusă de IPP, antibiotice şi compuşi care conţin bismut
			Uşor de practicat independent de vârstă; posibilă alternativă la testul respirator cu uree; testul anticorpilor monoclonali este mai sigur

Testul salivar a fost raportat ca având sensibilitate 93% şi specificitate 82% la copil; reprezintă o perspectivă interesantă, dar este încă în curs de evaluare în pediatrie.

Diagnostic diferenţial

- esofagita, refluxul gastroesofagian;
- gastrita autoimună, gastrita cu eozinofile;
- pancreatita, pseudochistul de pancreas;
- litiaza veziculară, colecistita acută;
- gastroenterita acută, apendicita acută, invaginaţia intestinală;
- boala Crohn;
- pneumonia, pielonefrita.

Tratament

Boala ulceroasă primară a copilului beneficiază de dietoterapie, tratament medical şi chirurgical.

a) dieta

În trecut, regimul dietetic în boala peptică se baza pe alimente care neutralizau secreţia acidă gastrică (laptele), precum şi pe evitarea mâncărurilor condimentate, a fumatului, alcoolului şi consumului de cafea; aceste ultime recomandări se menţin în actualitate. ***Dieta liberă*** este astăzi în general acceptată; se preferă un conţinut mai mare de fibre (care vor lega acizii biliari)

şi de acizi graşi esenţiali (precursori ai prostaglandinelor). Sucurile anumitor fructe şi unele produse lactate ar putea avea modeste efecte bacteriostatice asupra *H.pylori*.

b) tratamentul medical include terapia de eradicare a *H. pylori* şi tratamentul non-antibacterian.

Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori

Recomandări ferme:

- pacienţi cu ulcer obiectivat endoscopic (adulţi şi copii);

- limfoame de tip MALT; gastrita atrofică demonstrate histologic;

- după cura chirurgicală a unui cancer gastric;

- rude de gradul I ale pacienţilor cu cancer gastric;

- copii cu istoric familial de ulcer sau cancer gastric (după investigare);

- copii şi adulţi cu anemie feriprivă de etiologie inexplicabilă refractară la tratament.

Indicaţii relative:

- copiii din ţări în curs de dezvoltare care prezintă asociere între diareea cronică, hipotrofia staturală şi prezenţa *H pylori*;

- sunt de asemenea autori care recomandă tratarea acestei infecţii dacă este diagnosticată întâmplător, dar nu şi efectuarea screening-ului de rutină la copii.

Menţionăm că deşi nu s-a putut stabili o legătură clară de cauzalitate între infecţia cu *H pylori* şi abdomenul dureros recurent la copil (cu excepţia cazurilor de ulcer), tendinţa clinicienilor este de a trata această infecţie.

Actualmente există triple şi chiar cvadruple terapii bazate fie pe IPP, fie pe săruri de bismut asociate cu două din următoarele antibiotice: Amoxicilină (A), macrolide (MaC) (Claritromicină, Azitromicină) şi nitroimidazoli (N) (Metronidazol sau Tinidazol).

Posologie:
- Omeprazol 0,7 - 3,3 mg/kg/zi p.o. (1 mg/kg/zi p.o./i.v.)
- Lansoprazol 1 mg/kg/zi p.o. (0,8-1,6 mg/kg/zi i.v.)
- Esomeprazol 10-20 mg/zi p.o.
- Pantoprazol 20-40 mg/zi p.o.
- Subcitrat de Bi 120 mg x 2/zi sau 240 mg x 2/zi (> 10 ani) p.o.
- Amoxicilină 50 mg/kg/zi în 2-3 prize (max. 2 g/zi) p.o.
- Metronidazol 15-30 mg/kg/zi în 2-4 prize (max. 1 g/zi) p.o.
- Claritromicină 15 mg/kg/zi în 2 prize (max. 500 mg/zi) p.o.

Scheme triple bazate pe IPP:

- Omeprazol-Claritromicină-Amoxicilină (IPP-MacA)
- Omeprazol – Claritromicină – Metronidazol (IPP-MacN)
- Omeprazol – Amoxicilină – Metronidazol (IPP-AN)

Scheme triple bazate pe săruri de Bi:

• Bismut – Metronidazol –Tetraciclină (Bi-NT) **

• Bismut – Metronidazol – Amoxicilină (Bi-AN)

• Bismut – Claritromicină – Metronidazol (Bi-MAcN)

Scheme cvadruple:

• IPP-Mac-AN

• IPP-AN-Furazolidon

• antiH2-AN-Furazolidon.

Schemele IPP-MacA (1-2 săptămâni), IPP-MacN sau Bi-AN (2 săptămâni) sunt cele mai eficiente opțiuni pentru eradicarea infecţiei la copiii din ţările dezvoltate. Având în vedere că nu există încă consensuri clare pentru tratamentul *H.pylori* la copii terapia va fi adaptată în funcţie de vârsta acestora şi de rezistenţa la diversele antibiotice raportată pentru regiunea respectivă.

Eradicarea HP prevede administrarea timp de 7 zile a uneia din schemele terapeutice recomandate de Grupul European pentru studiul *H.Pylori* (EHPSG) – Consensul European Maastricht III (2005) privind indicaţiile şi regimurile de tratament în infecţia cu HP. Terapia de 7 zile se consideră mai raţională deoarece, terapia timp de 14 zile sporeşte vindecarea doar cu 12 %, descrie un raport eficienţă/reacţii adverse, negativ şi de cost/eficienţă – fără avantaje. Trecerea de la prima linie de tratament, la a II-a linie se va face, în cazul răspunsului incomplet sau lipsa răspunsului la tratamentul de primă linie. Uneori prima linie prevede quadruplaterapie din start, în funcţie de sensibilitatea *H. pylori* la Amoxicilină, Claritromicină şi Metronidazol, iar în linia II se mai pot aplica formule triple de eradicare. IPP şi H2-blocanţii se administrează timp de 4 săptămâni.

În pediatrie există câteva cauze care determină eșecul tratamentului: efectele adverse, complianța redusă și rezistența la antibiotice. Studiile sugerează că rezistența la Claritromicină este mai mare la tulpinile obținute de la copii comparativ cu adulții și este legată de o mutație punctiformă în regiunea 23S al rRNA.

Țara noastră deține un loc fruntaș în ceea ce privește frecvența utilizării pe scară largă a antibioticelor fără recomandare din partea medicilor. În ultimii 20 de ani, utilizarea pe scară largă a anumitor antibiotice (de exemplu, Claritromicina pentru infecțiile de tract respirator),a crescut, ceea ce a dus la apariția rezistenței la tratament a infecției cu H. Pylori, cea mai mare rezistență este citată în Spania (49,2%) în timp ce cea mai mică rezistență este în Suedia (1,5) și Olanda (0,8%).

Tratamentul non-antibacterian

Acesta se adresează ulcerelor *H.pylori* negative şi include următoarele grupe de medicamente:

- inhibitorii de pompă protonică;
- inhibitorii de H_2 receptori;
- antiacidele;
- prostaglandinele;
- sucralfatul.

** Tetraciclina este contraindicată la copiii sub 12 ani;

Deoarece eradicarea *H.pylori* diminuă semnificativ rata de recidivă a ulcerelor, inhibitorii de H2 receptori nu mai sunt recomandaţi în tratamentul bolii peptice primare unde primează tratamentul antibacterian. Ei îşi păstrează însă un loc în boala de reflux, în prevenirea şi tratamentul ulcerului de stres şi a hemoragiei gastrointestinale.

* ***inhibitorii de H_2 receptori***: cap de serie a fost Cimetidina, urmată de Ranitidină şi mai nou, Famotidină şi Nizatidină.

Posologie:

• Ranitidină 5-10 mg/kg/zi în 2 prize p.o. (2mg/kg/zi i.v.)

• Famotidină 0,5-1(1,5) mg/kg/zi în 2 prize p.o. (max. 40 mg/zi), 1-2 mg/kg/zi i.v.

• Nizatidină 2,5-5 mg/kg/zi <12 ani, 150 mg x 2/zi > 12 ani p.o., 2-4 mg/kg/zi i.v.

* ***Antiacidele***: Hidroxidul de aluminiu şi Magneziu (Maalox^R) neutralizează aciditatea gastrică, creşte nivelul pH-ului şi ameliorează simptomatologia dureroasă. Doza pediatrică recomandată este de 5-15 ml (1 ml/kg) sau 1-2 tb/per os la 1-3 ore postprandial şi la culcare; formele lichide sunt preferate mai ales la copiii sub doi ani.

* ***Prostaglandinele:*** cel mai studiat preparat la ora actuală rămâne Misoprostolul, un analog de PGE_1. Acesta îşi găseşte utilitatea în special în prevenirea şi tratamentul ulcerului gastric indus de AINS; preparatul pare superior Ranitidinei şi similar ca şi eficacitate cu Omeprazolul. Un studiu retrospectiv efectuat la copii sugerează o valoare profilactică similară, dar se impune existenţa unor date suplimentare.

* ***Sucralfatul*:** acţionează ca o barieră împotriva retrodifuziunii acidului, pepsinei şi sărurilor biliare. De asemenea, inhibă legarea pepsinei de proteinele existente la nivelul leziunii ulceroase şi absoarbe sărurile biliare libere. Doza pediatrică este 40-80 mg/kg/zi p.o. în patru prize sau 0,5 g la 6 ore pentru copii cu greutate mai mică de 10 kg şi 1 g la 6 ore pentru cei cu greutate mai mare de 10 kg; există însă autori care afirmă că siguranţa şi eficacitatea utilizării acestui preparat la copii este insuficient studiată.

c) tratamentul chirurgical: Indicaţiile tratamentului chirurgical în boala ulceroasă a copilului sunt: hemoragia masivă, perforaţia, stenoza pilorică (complicaţie rară ce apare mai ales în cazul ulcerelor pilorice sau prepilorice recidivante) şi eşecul tratamentului medical.

Tehnicile conservatoare cu rezecţii limitate (antrectomie), excizia leziunii cu piloroplastie şi chiar sutura simplă sau cu patch a unei perforaţii -protejate de o vagotomie tronculară sau proximală - sunt recomandate actualmente de majoritatea specialiştilor. Complicaţiile postoperatorii includ: recurenţa ulcerului, sindroamele de ansă aferentă, gastropatia de reflux biliar, diareea postvagotomie, anemie megaloblastică secundară malabsorbţiei vitaminei B12 (în cazurile de gastrectomie totală).

d) tratamentul complicaţiilor

***Hemoragia digestivă superioară*:**

Tratamentul medical:

- resuscitarea pacientului
- măsurile generale:
  - poziţie Trendelenburg
  - lavaj gastric cu soluţii reci
  - sondă nazogastrică
- plasma-expanderi

- hemostatice
- transfuzie de sânge
- antiH2/IPP i.v. (bolus sau perfuzie); anti H2 par a avea o eficienţă mai mică în tratamentul hemoragiilor active, dar scad rata de resângerare
- hemostaza endoscopică: metode termice/non-termice.

Metodele non-termice sunt reprezentate de tehnicile de injectare ale diferitelor substanţe (Epinefrină, Polidocanol, alcool 98%, glucoză hipertonă 30-40%) şi aplicarea de miniclipuri. Metodele termice includ fotocoagularea laser, termocoagularea de contact şi electrocoagularea cu plasmă argon.

Se mai poate realiza injectarea percutană de Vasopresină în artera gastrică stângă.

Perforaţia va fi tratată prin sutură (eventual piloroplastică) cu patch omental (patch-ul Graham) şi tratament medical ulterior. În unele cazuri poate fi necesară vagotomia cu piloroplastie; rar antrectomie cu vagotomie proximală. Vagotomia reduce secreția gastrică și favorizează deschiderea șunturilor arterio-venoase, cu realizarea fenomenului de furt de la nivelul mucoasei lezate.

Stenoza pilorică necesită tratament medical ce asociază antisecretorii cu aspiraţie şi nutriţie parenterală totală cu corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice; ulterior se pot practica dilatare progresivă cu balonaş, piloromiotomie endoscopică, laparoscopică sau deschisă şi mai rar antrectomie plus vagotomie tronculară sau selectivă cu gastroduodenostomie sau gastrojejunostomie. Pentru piloroplastie tehnica Ramstedt, care implică doar incizia stratului muscular cu conservarea mucoasei, este preferată în prezent variantei clasice Heinecke-Mikulicz.

Tratamentul ulcerului secundar

- ***Ulcerul de stres***: antiH_2/IPP, Sucralfat;
- ***Ulcerul medicamentos***: prostaglandine de sinteză**;**

*cercetările recente demonstrează superioritatea Omeprazolului faţă de prostaglandine /Ranitidină

- ***Ulcerul produs de agenţi corozivi***: antibioterapie, corticoterapie şi administrarea de antiacide; provocarea vărsăturilor şi lavajul gastric trebuie evitate pentru a preveni apariţia unor noi leziuni esofagiene.

Evoluție. Prognostic

În ***boala ulceroasă primară*** evoluţia este grevată de perioade simptomatice, de activitate, care alternează cu perioade de acalmie. Eradicarea *H.pylori* a modificat evoluţia naturală a ulcerului şi este esenţială pentru un prognostic favorabil. Cercetările începute în urmă cu peste un deceniu pentru realizarea unui ***vaccin***, deşi susţinute de studii pe animale, nu au furnizat încă un rezultat definitiv. La ora actuală se află în faza a doua de testare clinică un nou vaccin intramuscular ce include cagA, vacA şi proteina activatoare a neutrofilelor (NAP). Identificarea grupelor de risc major cărora li s-ar putea adresa acest vaccin şi utilizarea sa pe scară largă, mai ales în ţările în curs de dezvoltare, ar putea contribui pe viitor la scăderea incidenţei bolii peptice şi a cancerului gastric pe plan mondial.

Prognosticul ***ulcerului secundar*** este condiţionat de afecţiunea cauzatoare.

III.4. HEPATITA CRONICĂ LA COPIL

Șef Lucrări. Dr. Laura Bozomitu

Definiţie: Hepatita cronică face parte dintre bolile active ale ficatului, documentate prin anomalii biologice persistente peste 6 luni şi leziuni histopatologice specifice (necroză periportală, inflamaţie, fibroză portală şi periportală).

Etiologie şi clasificări. Etiologia reprezintă criteriul esenţial de clasificare. Mowat, Buligescu, Oancea, Fodor, Pascu, V. Popescu, L. Ţurcanu, Hoofhagle, C. Roy, Perillo, Patrick G. Quinn consideră importantă încadrarea într-una dintre principalele categorii etiologice:

1. Hepatita cronică postvirală.
2. Hepatita cronică autoimună.
3. Hepatita cronică indusă de toxice (medicamentoase şi nonmedicamentoase).
4. Hepatita cronică metabolică (boala Wilson, deficit de alfa1-AT).

Boala evoluează benign, dar există riscuri evolutive ameninţătoare de viată care impun supraveghere şi intervenţii speciale: insuficienţa hepatocelulară, manifestări extrahepatice, anemie hemolitică, hipertensiune portală. Comorbidităţile pot crea un cadru special pentru situaţii specifice. *HC postvirale* sunt dominate etiologic la copil de hepatita virală B (HVB) şi hepatita virală C (HVC), dar se discută şi intervenţia altor virusuri: Epstein-Barr, CMV, paramixovirusuri (hepatita cu celule sinciţiale gigante), arbovirusuri, infecţia HIV; relaţia cu statusul imun al gazdei în aceste situaţii este importantă şi bidirecţională.

Tulburările metabolice care pot determina afectare hepatică sunt: deficitul de alfa1-antitripsină (AT), boala Wilson, galactozemia, tirozinemia, fibroza chistică, iar dintre factorii toxici sunt implicaţi tetraclorura de carbon, plumbul, Amanita phalloides, tuberculostaticele, paracetamolul, macrolidele, metotrexatul, anticomiţialele de ultimă generaţie.

Unele boli specifice cronice biliare şi intestinale, ca şi anomaliile căilor biliare pot asocia leziuni hepatice cronice întreţinute în special de colestază.

HC autoimună posedă o mare heterogenitate imunologică şi clinică, dominată de manifestări extrahepatice şi prezenţa de autoanticorpi organ-specifici şi nonorgan-specifici în prezenţa unor markeri HLA. Problemele de diagnostic sunt dificile pentru departajarea autoimunităţii de perturbările imune induse de virusuri.

Factorii de mediu (geografici) şi genetici determină o anumită endemicitate pentru VHB, VHC şi o anumită prevalentă a disfuncţiei imune a gazdei. De aceea, practic se foloseşte o clasificare după criteriul seroimunologic în trei grupe mari, în scopul unei terapii eficiente.

1. HC postvirală cu markeri pentru virusuri: VHB (şi posibilă suprainfecţie cu VHD) sau VHC, dar pot exista co- sau suprainfecţii virale în care, prin competiţie, domină replicativ unul dintre virusuri;
2. HC autoimună (HAI) cu markeri HLA şi autoanticorpi nespecifici sau specifici de organ;
3. HC seronegativă fără markeri virali sau autoimuni.

Epidemiologie

Peste 500 de milioane de oameni suferă în lume de hepatită cronică virală (B, C, D); CDC estimează că 42% din cazurile cu hepatită cronică B la adult au originea în copilărie, iar pentru hepatita cronică C în adolescenţă; riscul infecţiilor virale hepatitice B şi C pentru HCC (carcinom hepato-celular) este de 10 ori mai mare decât cel pentru cancer pulmonar la fumătorii cronici. Răspunsul imun al copilului este diferit de cel al adultului (sistem imun imatur). Particularităţile evolutive depind de vârsta la care este contractată infecţia. Rata mare de diviziune şi regenerare a celulelor hepatice la copil, în contrast cu răspunsul imun slab la infecţie, favorizează diseminarea infecției.

Patogenie

Citoliza şi clearance-ul virusurilor implicate sunt sub controlul mecanismelor imune umorale şi celulare. Calitatea răspunsului imun este determinată genetic şi influențată multifactorial. Virusurile hepatitice nu sunt direct citopatice, cu excepţia VHC şi VHD. În special VHB modifică lipoproteinele membranare şi iniţiază reacţii autoimune. Ţinta conflictului imun, al cărui efector este limfocitul T citotoxic, este AgHBc exprimat pe membrana hepatocitară infectată. Cooperarea Th/Ts/Tc este modulată şi de interferonul endogen. Deficitul de interferon alfa endogen sau dizabilitatea sa pentru inhibarea sintezei virale şi exprimarea membranară insuficientă a AgHLAII (esenţială eficienţei efectului citotoxic) poate determina cronicizarea bolii. Sunt participanţi esenţiali reactivitatea gazdei şi particularităţile virusurilor (replicare, genotipuri, serotipuri, mutanţi).

În HAI patogenia este dominată de citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică asociată complexului HLA de pe cromozomul 6.

HEPATITA CRONICĂ B

Hepatita B rămâne o majoră problemă de sanatate publică în lume. Vaccinarea universală este importantă, în special pentru nou-nascuţi şi adolescenţi, populaţii cu mare risc, iar screeningul depistării infecţiei la gravide constituie de asemenea o măsură de combatere eficace a infecţiei.

Istoria naturală a infecţiei cu VHB

Infecţia precoce cu VHB creşte riscul cronicizării cu până la 70%-90% atunci când vârsta este sub un an. **Seroconversia spontană** este pentru **HBe =6-10%, HBs = 1%, dupa Sweet, Delage G., Lok A. (Canadian Association for the Study of the Liver, 2003).**

Riscuri în infecţia copiilor:

- Cronicizarea la copil este 90%, 5% fiind nonresponsivi la vaccinare;
- Riscul de hepatocarcinom se corelează cu durata menţinerii replicării virale şi cu Ag HBe pozitiv;
- Seroconversia la Ac antiHBe spontană este 10%-16%, iar a AgHBs la Ac antiHBs de 0,6% pe an (1,7% la cei cu viremie mică şi 0,4% la cei cu viremie joasă).

Tabel 3.5. Fazele infecţiei cu VHB		
FAZĂ	**DURATĂ**	**MARKERI**
Faza de imunotoleranţă	10-20 ani	HBsAg +, HBeAg+, HBV-DNA 105 copii/mL ALT normal
Faza imunoactivă (hepatită cronică B)	5-15 ani	HBsAg + HbeAg + (tip sălbatic), HBeAg− (mutanţi precore), HBV-DNA crescut (104-107 copii/mL), ALT crescut!!!
Faza non-replicativă	Peste 15 ani	ALT crescut ± simptome

Factori predictivi ai progresiei bolii hepatice severe: persistenţa continuă a viremiei mari constituie risc major pentru HCC; supresia susţinută a DNA – VHB este necesară; există o serie de factori independenţi (vârsta, alcool, cocaina, steatoza).

Terminologia formelor de Infecţie Cronică cu VHB

1. Hepatită cronică AgHBe pozitivă cu boală activă:

- AgHBe pozitiv;
- ADN VHB >105 copii/ml;
- creşteri persistente / intermitente ale ALT;
- grade diferite de activitate / fibroză.

2. Hepatită cronică AgHBe negativă:

- AgHBe negativ / anti HBe pozitiv;
- valori fluctuante / scăzute / moderat crescute ale ALT şi ADN VHB>10 .
- grade diferite de activitate / fibroză.

3. Hepatită cronică AgBHe pozitivă – faza de imunotoleranţă (minim activă):

- AgHBe pozitiv;
- ADN VHB >105 copii/ml;
- ALT normale;
- activitate necroinflamatorie minimă.

4- Purtători inactivi:

- Ag HBs pozitiv;
- AgHBe negativ / anti HBe pozitiv;
- ADN VHB nedetectabil sau <104 copii/ml;
- ALT normale.
- Este necesară urmărirea pacienţilor minimum 6 luni (20-40% pot avea valori fluctuante ale ALT şi ADN VHB).

5- Hepatită cronică vindecată:

- AgHBs negativ / AgHBe negativ;
- Anti HBs pozitiv / anti HBe pozitiv;
- ALT normale;
- ADN VHB nedetectabil.

6- Infecţia ocultă cu VHB:

- AgHBs negativ;
- 20% dintre pacienţi nu au nici un test serologic pozitiv de infecţie cu VHB;
- ALT normale;
- nivel scăzut al ADN VHB.

Semne clinice

Debutul este nespecific. Există o mare variabilitate semiologică, în formele uşoare copiii fiind asimptomatici sau cu simptome nespecifice, iar în perioada de stare, în HAI sau HCA este posibil un tablou acut „hepatitis-like" cu insuficienţă hepatică fulminantă sau icter, hepatomegalie, ascită şi astenie marcată. Există însă semne sugestive ale afectării cronice: hepatomegalie dură asimetrică (stângă), hipotrofie ponderală etc. Semnele generale şi digestive sunt dominate de:

- sindrom astenovegetativ: tulburări de somn, fatigabilitate, iritabilitate, stări subfebrile neexplicate, randament şcolar scăzut;
- sindrom dispeptic şi de suferinţă hepatică propriu-zisă, manifestat prin inapetenţă, intoleranţă la alimente colecistochinetice, dureri abdominale recurente, hepatalgii de efort, balonări postprandiale, greaţă, vărsături;
- hepatomegalie cu consistenţă crescută, lobul stâng predominant, marginea anterioară ascuţită (90% ficat dur); consistenţa are importanţă mai mare decât dimensiunile;
- splenomegalie discretă (grad II), inconstantă în cele virale, 60% în HAI sau în formele cu agresivitate severă;
- icter sclerotegumentar recidivant (Roy) declanşat de efort, cu teste inflamatorii pozitive;
- urine hipercrome în puseele icterice;
- epistaxis (insuficienţă hepatocelulară);
- în unele cazuri bolnavul se decompensează, se agravează sau apar semne de boală imună sub interferon alfa (atenţie la reconsiderarea diagnosticului etiologic!).

Semnele sistemice extrahepatice sugerează în general boală imună sau autoimună, dar pot fi asociate infecţiei cronice cu VHB şi în special cu VHC:

- semne de hipercorticism şi hiperestrogenie (facies cushingoid, vergeturi, acnee, eritroză facială, ginecomastie, amenoree secundară);
- semne cutanate diverse: vitiligo, eritem nodos, steluţe vasculare, eritroză palmară, erupţii cutanate lupice, dermatită papuloasă, lichen plan;
- semne articulare: artralgii, artrită la care se asociază mialgii, miozită;
- semne pleuropulmonare manifestate ca pleurezii, infiltrate pulmonare, wheezing;
- semne renale: proteinurie, hematurie cu suport histologic de glomerulite membranoase sau membranoproliferative în HAI, hepatitele B şi C;
- semne hematologice: aplazie medulară (infecţie VHB, VHC şi VHG), anemie hemolitică, trombocitopenie, tulburări ale hemostazei;
- semne endocrine (tiroidită, diabet zaharat, hipoparatiroidism);

• semne digestive (colite, colelitiaze, colangite) care pot avea răsunet asupra stării de nutriţie.

Figura 3.7. Semne clinice: icter scleral; erupţie cutanată (vasculită); eritroză palmară

Tablou biologic şi paraclinic: evaluare iniţială

• Sindromul hepatocitolitic este reflectat de: creşteri ale ALT (TGP) semnificative peste 2N (dublul valorilor normale), AST (TGO) peste 2N (creşterile sunt mari în HAI şi HVB, iar valorile sunt fluctuante, chiar normale, în HVC caracterizată printr-un model polifazic al transaminazelor). Ornitin-carbamil transferaza (OCT) crescută este un test de precocitate, iar gama-glutamil transpeptidaza (y-GT) se asociază sindroamelor colestatice. Citoliza este argumentată şi de creşterea valorilor fierului seric.

• Sindrom hepatopriv: scăderea albuminei, a fibrinogenului, complexului protrombinic şi pseudocolinesterazelor serice.

• Sindromul mezenchimal inflamator: valori foarte mari ale gamaglobulinelor în HAI şi la bolnavii cu deficit imun secundar prin HIV.

• Sindromul excretobiliar: hiperbilirubinemia cu predominanţă directă până la sindrom de colestază tipic cu valori mari ale bilirubinei directe, colesterolului, lipidelor, fosfatazelor alcaline, 5'-nucleotidazei, γ-GT.

• Modificările imunologice atestă perturbări în imunitatea umorală: IgG, IgM crescute, IgA scăzute, CIC (complexe imune circulante) la titru înalt, crioglobulinemie mixtă sau tip II în

hepatita C, eozinofilie, scăderea fracţiunilor C3, C4 ale complementului.

- Autoanticorpii: antinucleari (ANA), anti-muşchi neted (SMA), anti-actină (tipul I HAI), anti-LKM 1 şi anti-GOR (tipul II HAI), anti-liver solubil anti-gen (SLA) (tipul III HAI), anticorpi ANCA, P şi C, anti-liver citosolic (LC) şi alţii. Manifestările autoimune şi chiar celulele lupice au fost descrise clasic în toate tipurile de hepatită cronică activă. Trebuie precizat titrul şi contextul markerilor virali, deoarece există forme atipice (sindroame overlap).

Markerii virali reprezintă argumente serioase de diagnostic şi apreciere a indicaţiei terapiei şi eficienţei sale.

- Infecţia cronică VHB este obiectivată de markeri de suprafaţă, AgHBs pozitiv, în toate modelele clinice ale bolii.
- Dovada trecerii prin boală: prezenţa Ac anti-HBc (imunizarea este documentată de Ac anti-HBs izolaţi).
- Markeri de replicare: AgHBc hepatocitar (imunohistochimie), AgHBe pozitiv în ser, ADN polimerază, ADN VHB (prin R-T, PCR sau Ligand Change Reaction - LCR).
- Markeri de seroconversie: Ac anti-HBe şi Ac anti-HBs (indică evoluţie favorabilă, se vor cerceta sub terapie).

Există însă şi profile „paradoxale" cauzate de virusuri mutante (AgHBe negativ, AcHBe pozitiv, ADN VHB pozitiv).

- Infecţia cu VHD apare ca infecţie, concomitentă sau suprainfecţie la un purtător de VHB (în orice fază replicativă sau non-replicativă). Markeri de certitudine: AgVHD în hepatocit, Ac anti-VHD (IgM-infecţie recentă, IgG-infecţie veche, IgA-infecţie cronică). Infecţia cu VHD se corelează de obicei cu agravarea bolii şi grăbeşte evoluţia spre ciroză.
- Infecţia cronică prin VHC se demonstrează prin teste screening ELISA gen. I, II şi III, apoi de confirmare prin teste RIBA I, II şi III a Ac anti-VHC.
- Esenţială pentru terapie este cuantificarea viremiei ARN VHC (PCR) şi genotiparea (detecţia genomului viral prin amplificarea genomică PCR).

Semnele hematologice sunt relevate de anemie hemolitică sau megaloblastică, semne de hipersplenism biologic sau aplazie medulară.

În scopul unui diagnostic pozitiv etiologic şi diferenţial sunt necesare determinări de: ceruloplasmină, cuprurie, alfa1-AT, tipurile HLA, test Coombs, factor reumatoid, anticorpi HIV.

Puncţia biopsie hepatică (PBH) percutanată este esenţială în diagnosticul pozitiv şi monitorizarea terapiei (se repetă la 1 an de tratament sau iterativ în studiile de apreciere a efectelor terapiei). Se vor interpreta individual modelul necroinflamator şi extinderea fibrozei (vezi clasificarea).

Evaluarea anatomică se face prin ultrasonografie, CT hepatică, scintigrafie cu ^{99}Tc, colangiopancreatografie retrogradă etc. Alfa-fetoproteina şi echografia pot depista transformarea malignă precoce (hepatocarcinom).

Diagnostic pozitiv

Este sugerat de factori de risc anamnestic (transfuzii, tratamente injectabile, mamă AgHBs sau AcVHC pozitivă, hemopatii, dializă) sau episod acut hepatitic. Se suspectează în prezenţa semnelor clinice hepatice şi sistemice, cu citoliză, hipergamaglobulinemie şi markeri virali sau autoimuni şi este confirmat de modificările histologice obţinute prin PBH.

Diagnosticul diferenţial se impune cu citolizele extrahepatice, icterul de alte etiologii, hepatitele acute şi/sau prelungite, hiperlipemiile cu suferinţă hepatică, ciroza hepatică (distrucţia arhitecturii lobulare). Tumorile hepatice, alte malignităţi însoţite de hepato-megalie, colagenozele şi fibroza hepatică congenitală sunt entităţi care trebuie excluse prin contextul clinic, histologic, serologic şi contextul genetic.

Tratamentul

Obiectivele tratamentului constau în:

- Dispariţia AgHBe sau seroconversie
- Clearance AgHBs
- Scăderea HAI şi a fibrozei
- ADN VHB nedetectabil în ser

Tratamentul implică:

- măsuri igieno-dietetice;
- medicamentoase;
- profilaxia bolii.

Tratamentul igieno-dietetic include măsuri complexe: repaus fizic, psihic, dietă echilibrată şi folosirea de alimente proaspete, dietetice şi bogate caloric, după testarea toleranţei individuale. Se vor evita conservele, alcoolul, condimentele şi automedicaţia. Sunt necesare dispensarizarea şi suportul psihologic.

Tratamentul medicamentos trebuie departajat pentru: formele fără markeri virali (HAI) şi formele cu markeri virali.

1. Formele fără markeri virali (HAI) pot beneficia de terapie imunosupresivă (monoterapie sau terapie combinată).

- Terapia combinată constă în asociere de Prednison (2 mg/kg corp/zi) şi Azatioprină (1-2 mg/kgcorp/zi). Se începe cu doza de atac timp de 4-6 săptămâni, urmată de tratament de întreţinere, când se menţine doza de Azatioprină, iar Prednisonul se scade progresiv în 2-3 luni, trecându-se la terapia alternă (doză compatibilă cu TGP/TGO normale). Tratamentul este lung, necesită supraveghere, iar întreruperea poate anula remisiunea şi determină recidive.

- Monoterapia presupune administrarea de Prednison, Ciclosporină, Tacrolimus (FK 506), Mofetil, steroizi noi (Budesonid), anticorpi anti-celule T sau peptide blocante HLA. Tratamentul de excepţie în decompensări rebele sau IH (insuficienţa hepatică) severă este transplantul hepatic.

2. Tratamentul formelor cu markeri virali: Prednisonul şi imunosupresivele sunt contraindicate (potenţează replicarea virală), cu excepţia corticoterapiei iniţiale „primer" înaintea

Interferonului la copiii cu transaminaze normale (riscul decompensării) sau în cure scurte în manifestările sistemice imune.

Tratamentul antiviral se poate administra în monoterapie sau terapie combinată.

Condiţii de tratament:

- Semne clinice prezente, dar fără decompensări.
- Citoliză cu valori (ale enzimelor hepatice) cel puţin duble faţă de normal
- PBH grad >2, stadiu <4.
- AgHBe pozitiv.
- ADN VHB pozitiv.
- HIV negativ.
- Mama AgHBs negativă.

HEPATITA B AgHBe pozitivă la care seroconversia nu apare după 6 luni:

INTERFERON α (2a, 2b)

DOZA – copil: 3 – 6 MU/m2 suprafaţă corporală

SCHEMA: 3 x săptămână, subcutanat, 24 săptămâni

SUPRAVEGHERE: hematologică – lunară, virusologică, comorbiditaţi imune, funcţia tiroidiană, psihic, etc

LAMIVUDINA

DOZA 4 mg/kg/zi, oral; max 100 mg/zi

SCHEMA : 48 săptămâni, până la 5 ani, urmărindu-se:

- Scăderea ALT la 6 luni de tratament
- Continuare timp de 6 luni după apariţia seroconversiei
- Scăderea viremiei în săpt. 12

Pentru **HC VHB asociată cu VHD:**

- Interferon alfa 9 MU x 3/săptămână, timp de 24-48 săptămâni.

MEDICAȚIA ANTIVIRALĂ PENTRU INFECȚIA CU VHB

AVIZATE:

- **LAMIVUDINA**
- **IFN α (2a si 2b)**
- **ADEFOVIR**
- **ENTECAVIR**

NOI AGENŢI – STUDII CLINICE:

- **INTERFERON PEGILAT (PEG)**
- **LB 80380; LB 80317 (Prodrog)**
- **PRADEFOVIR 5 mg/zi – 28 zile**
- **VALTORCITABINA**

TERAPII VIITOARE:

- **TENOFOVIR**
- **CLEVUDINA**
- **TELBIVUDINE L15**
- **EMTRICITABINA**

TERAPII COMBINATE:

- **PEG + LAM**
- **IMUNOTERAPIE (Vaccin terapeutic)**

ATITUDINI PRACTICE:

Toţi nou-născuţii cu stare generală stabilă, cântărind ≥ 2000 g la naştere şi proveniţi din mame AgHBs negative trebuie sa primească prima doză de vaccin în prima zi de viaţă, excepţiile sunt rare. Dacă prima doză nu s-a administrat, acest lucru trebuie consemnat clar de către medic, alături de copia buletinului de laborator AgHBs negativ pentru mamă în timpul sarcinii.

Profilaxia

*Vaccin (*HBsAg recombinant DNA technology): 90%-95% eficacitate (titru anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) şi protecţie pe termen lung.

Profilaxie post-expunere: Imunoglobulina (HBIG) conferă Ac anti-HBs dobândiţi pasiv la nou-născuţii din mame AgHBs pozitive astfel încât HBIG & vaccin – eficacitate 95%.

INTERFERON α-2b + VACCIN în hepatita B la copil duce la seroconversie AgHBe + clearance viral AND-HBV în 52% din cazurile cu terapie combinată, fată de 32% în cazul pacienţilor cu monoterapie.

Profilaxie pre si postnatală:

- Prevenirea perinatală a transmisiei VHB (screening gravide);
- Vaccinarea universală a nou-născuţilor +IGHB;
- Vaccinarea ulterioară a tuturor copiilor şi adolescenţilor <19 ani;
- Vaccinarea adulţilor din populaţiile cu mare risc.

HEPATITA CU VIRUS HEPATITIC C

VHC are 1,8% prevalenȚă în SUA , existând 150 000-200 000 copii infectaţi VHC; se pare că 10 000-60 000 nou-născuţi vor fi infectaţi la nivel mondial în fiecare an deoarece **nu există vaccin eficient.**

Clearance-ul spontan poate apare în 20-50% din infecţiile acute, iar imunitatea împotriva VHC persistent poate fi dobândită. La copii, seroprevalenţa variază cu vârsta:

- 0,2% - <12 ani
- 0,4% - 12-19 ani

La populaţiile cu risc (transfuzii multiple pentru anemie cronică, malignităţi, hemofilie, circulaţie extracorporeală sau nutriţie parenterală) prevalenţa variază între 10-85%.

Tabel 3.6. Modalităţi de infectare prevalente în Europa

Tipul expunerii	Nr. (%) copii
Transfuzii de sânge sau produse	88 (39)
Proceduri chirurgicale fără transfuzie	10 (4.5)
Mama infectată VHC	102 (45.5)
Rudă infectată VHC	3 (1.3)
Alte	8 (3.6)
Necunoscute	13 (6)

INFECȚIA VHC LA COPIII CU RISC

Copiii supravieţuitori malignităţilor şi anemiei aplastice, infectaţi cu VHC, au risc scăzut de progresie a bolii hepatice. Interferonul α-2a în tratamentul hepatitei C la copii cu β-talasemie a indus RVS şi răspuns biochimic la 45% cazuri, iar 50% au avut şi îmbunătăţire histologică.

NU CRESC riscul transmiterii verticale:

- Alăptarea;
- Naşterea naturală.

Factori de risc pentru transmiterea verticală a VHC:

- Folosirea dispozitivelor intrauterine de monitorizare fetală
- Viremii crescute
- Ruptura prelungită a membranelor (>6 h)
- Coinfecția HIV

Studii recente arată că tratamentul antiviral precoce a fost asociat cu o mai bună rată de răspuns, indiferent de tipul de tratament ales.

Tratament

Interferon alfa 3 MU x 3/săptămână, 48 săptămâni sau terapie de inducţie cu IFNα (interferon alfa) 10 MU zilnic 12 zile, apoi terapie de întreţinere în doză de 5 MU x 3/săptămână, timp de 48 săptămâni.

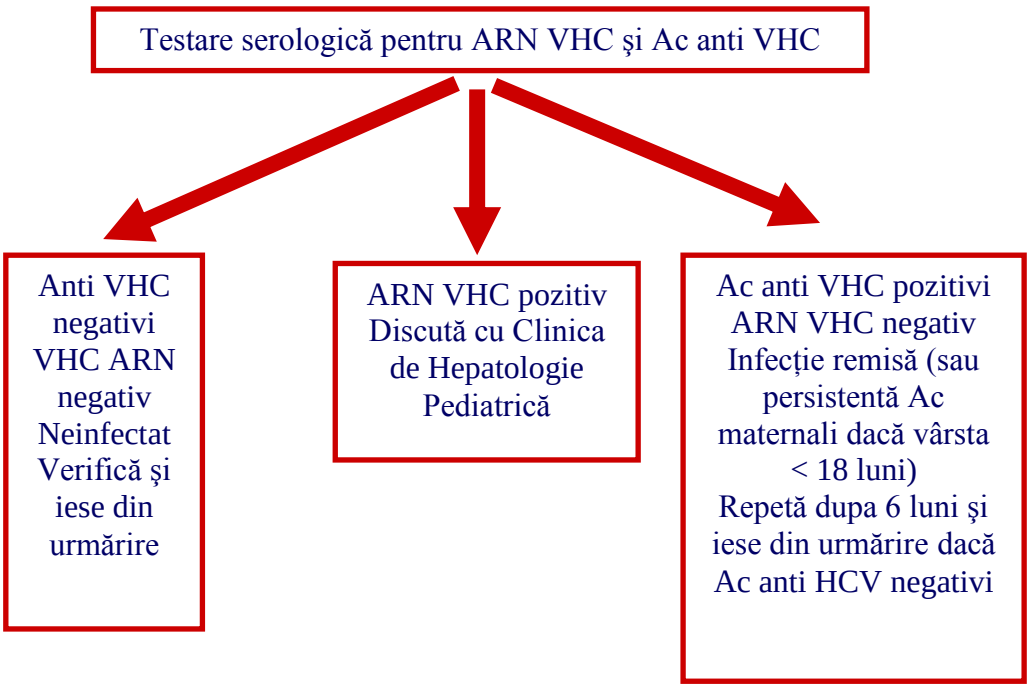
Se preconizează terapia combinată Interferon alfa plus **Ribavirină** 10 mg/kgcorp/zi în 2 prize orale pe toată durata Interferonului. Răspunsul combinaţiei este mai bun şi durabil (chiar pentru genotipul Ib), care răspunde mai slab la Interferon. Genotipul lb (Simmonds) domină epidemiologic în ţara noastră.

Evoluţie. Prognostic. Complicaţii.

Evoluţia naturală este marcată de pusee de activitate şi perioade de remisiune. Fără tratament, ciroza se dezvoltă în 10-20 ani, în funcţie de etiologie. Chiar în condiţii de ameliorare clinico-biologică şi histologică, persistenţa markerilor virali B, D şi C prin integrarea virusului în genomul hepatocitar poate determina transformarea malignă (hepatocarcinom).

Sub tratament evoluţia este variabilă şi depinde de unii factori predictivi imuni, virusologici, precocitatea diagnosticului şi a instituirii terapiei.

ALGORITM DIAGNOSTIC – COPII > 12 LUNI



III.5. INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ LA COPIL

Șef Lucrări Dr. Laura Bozomitu
Asist Univ. Dr. Leonard Pertea

Apariţia encefalopatiei hepatice în mai puţin de 8 săptămâni de la debutul unei hepatopatii la un pacient fără afectare hepatică preexistentă (“insuficiență hepatică fulminantă”).

Etiologie:

Infecţii congenitale/dobândite (frecvente)	VHA, VHB, VHC, VHD, VHE VEB, CMV, VHS, VVZ, Herpes V., ECHO V., adenovirus, VEB, v. Coxackie (tip 11), CMV, parvovirus B 19, Leptospira
Cauze metabolice (moderat frecvente)	Galactozemii, tirozinemii, hemocromatoza neonatală, boli mitocondriale, intoleranţă ereditară la fructoză, boală Wilson

Patogenie:

Hepatita fulminantă duce la disfuncţie multiplă de organ, cu afectarea în principal a creierului şi rinichiului, procesele ce produc leziunea hepatică nu sunt pe deplin cunoscute, dar sunt dependente de echilibrul dintre următorii factori:

→susceptibilitatea gazdei;

→severitatea naturii leziunii hepatice;

→abilitatea de regenerare a ficatului - factor crucial pentru supravieţuire.

Tablou clinic și biologic:

- variază în funcţie de etiologie, dar în general există disfuncţie hepatică cu hipoglicemie, coagulopatie, EP;

- debutul poate fi în mai puţin de câteva ore/săptămâni;

- icterul poate apare mai târziu, mai ales în bolile metabolice;

- copii sănătoși anterior, fără APP, fără expunere la toxice hepatice;

- alterarea stării generale, mialgii, febră, vărsături, diaree, icter.

- semne de alarmă ale progresiei bolii:

→creşterea TP fără răspuns la administrarea de vitamină K parenteral;

→icter persistent cu creşterea rapidă a BI, în asociere cu scăderea progresivă a nivelului transaminazelor;

→accentuarea letargiei, halucinaţii;

→rar diateze hemoragice, colaps sistemic;

→ hipoglicemie, creşterea necesarului de glucoză;

→scăderea ureei, albuminei, colesterolului;

- IHA instalată→icter accentuat, foetor hepatic evident:
- AST, ALT→>1000 UI/L(→10000 UI/L)

→scăderea rapidă semnifică:

- epuizarea masei hepatocitare şi IH terminală
- recuperare hepatică evidentă, cu ameliorarea coagulării şi diminuarea EP

- BI → 200-1200 micromol/L;

→catabolismul hemului la nivel hepatic/consecinţa hemolizei;

→conjugată (cea mai mare parte)→disfuncţie secretorie a hepatocitelor viabile; spre final BI neconjugată → pierderea capacităţii de conjugare;

→icterul marcat - tipic în IHA severă cu necroză;

→intoxicaţia cu Paracetamol/Infecţia cu VHB/boală metabolică→ icter moderat/anicter.

- amoniemie crescută (2-8 X N)→ >100 micromol/L
- creatinină crescută (secundar complicaţiilor renale)
- ureea → crescută prin: - disfuncţie renală
  - hemoragie digestivă
  - deshidratare

→scăzută - insuficienţă de producţie hepatică:

- hipoglicemia - dificil de corectat;
- gaze arteriale: - alcaloză respiratorie/metabolică
  - acidoză metabolică;
- anomalii electrolitice - se însoţesc de vărsături, deshidratare;
- deficit al factorilor de coagulare - coagulopatie de consum;
- trombocite scăzute prin consum/producţie scăzută;
- GA crescute→ infecţii bacteriene

scăzute→ anemii aplastice → 10-20%;

MANAGEMENTUL IHA

SUPORT HEPATIC

PREVENIREA ŞI TRATAREA COMPLICAŢIILOR

TRANSPLANTUL HEPATIC

Criteriile de admisie în TI: EP, HD, IRA, IR, infecţii severe, tulburări de coagulare, hipoglicemie dificil de corectat, acidoză lactica.

Măsuri generale: confort termic (tendinţă la hipotermie), manipulare minimă, evitarea sedării (DZP)/corticoterapiei, antibioterapie, abord venos→CVC-determinarea PVC, sondă nazogastrică - detectarea HDS, sondă urinară - monitorizarea diurezei (funcţia renală), monitorizarea: FC, FR, TA, PVC, T, statusul neurologic, analize-biochimie: BI, transaminaze, albumină, uree, electroliţi, Ca, P, amoniemie, RA, acid lactic; hematologie-HLG, TR, TP,

factorii V, VII; serologii pentru hepatite, Cu, ceruloplasmina; autoanticorpi; urină-metaboliţi toxici, amoniac.

Suport nutriţional: lichidele-funcţie de diureză / prezenţa EC / nivelul Na (în general restricţie de lichide); caloriile trebuie administrate sub formă de glucoză 10-15% (necesar crescut de glucoză); restricţie proteică: 0,8-1g/Kgc/zi, parenteral; Na=1mmol/Kgc/zi; K=3-6 mmol/Kgc/zi; asigurarea perfuziei renale→Furosemid=1-3 mg/Kgc, la interval de 6 ore; plasmă proaspătă congelată.În caz de oligurie/anurie →hemofiltrare/dializă.

Prevenirea şi managementul complicaţiilor

- *HIPOGLICEMIA(<400mg/L):* apare la majoritatea copiilor;poate contribui la deteriorarea neurologică şi disfuncţia altor organe. Factorii ce determină hipoglicemie: insuficienţa producţiei hepatice, hiperinsulinemia, creşterea utilizării glucozei, secundar infecţiilor bacteriene. Este necesară monitorizarea la 2-4 ore a glicemiei şi administrarea iv de glucoză (10-50% dextroză).
- *COAGULOPATIA ŞI HEMORAGIA:* tulburările profunde de hemostază sunt secundare: insuficienţei producţiei hepatice a factorilor de coagulare (I, II, V, VII, X), alungirea TP şi a PTT, scăderii numărului/funcţiei trombocitelor, coagulării intravasculare. Tratament: Fitomenadionă - 0,2 mg/Kgc/zi, max 10 mg/zi, 3 zile, sânge proaspăt 10-20 ml/Kgc la 6 ore interval, crioprecipitat; în sângerare activă - masă trombocitară 2U/10 Kg (Tr<50000/mmc), plasmă proaspată congelată 10-15 ml/Kgc, rFVIIa 60-120 μg/Kgc, iv, la 2-3 ore (10-20 μg/Kgc/h).
- *PROFILAXIA HDS:* gastrită/ulcer de stress - doze mari de antagonişti-H2: Ranitidină 3 mg/Kgcx3/zi; inhibitori ai pompei de protoni: Omeprazol=1-2 mg/Kg/zi; Sucralfat 15 mg/Kgcx4/zi.
- *ENCEFALOPATIA HEPATICĂ:* evitarea sedativelor/barbituricelor; restricţie proteică; Neomicina 50 mg/Kgc/zi, la 6 ore, po; Lactuloză 15-30 ml la 6 ore, ulterior doza se ajustează pentru a produce 2-3 scaune moi/zi (po/sondă nazogastrică); clismă evacuatorie; intubaţie în stadiile III/IV ale EP; tratamentul complicațiilor ce cresc amoniogeneza, HD, tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice, hipoglicemia.
- *EDEMUL CEREBRAL:* etiologia este necunoscută, o contribuție având și factori iatrogeni: excesul de lichide terapeutic, imposibilitatea menţinerii unui nivel de siguranţă a glicemiei (metabolism anaerob la nivel cerebral), imposibilitatea menţinerii TA în limite normale (ischemie cerebrală cu edem secundar ce apare de obicei în stadiile III-IV). Măsuri: poziţionarea bolnavului - ridicarea trunchiului la 30 grade, hiperventilaţie moderată, restricţie de fluide, controlul hiponatremiei – Manitol 0,5g/Kgc, la 4-6 ore; hemofiltrare.
- *TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE ŞI ACIDO-BAZICE:* hiponatremia, mai frecventă, în ciuda retenţiei renale de Na (apare prin scăderea excreţiei de apă, creşterea ADH, tulburări ale pompei de Na-K, administrarea excesivă de soluţii hipotone); hipernatremia - mai puţin comună (prin administrarea iv de fluide ce conţin Na, folosirea excesivă a Lactulozei, Manitolului); hipokaliemia (secundar creşterii retenţiei de Na, prin hiperaldosteronism, folosirii în exces a diureticelor, vărsături); hiperkaliemie (ocazional, la pacienţii cu necroză hepatică masivă/hemoliză); hipoCa, hipoMg-frecvente. Tulburările acido-bazice secundare IH/sepsis/boli preexistente: acidoză metabolică (se administrează bicarbonat de Na iv).

- *DISFUNCŢIA RENALĂ:* insuficienţa prerenală: deshidratare, hemoragii digestive, necroză tubulară acută (NTA), hipovolemie, deshidratare în urma administrării excesive de diuretice. Sdr. Hepatorenal - scopul este menţinerea unei diureze > 0,5 ml/Kgc/h. Instalarea IRA impune hemodializă. Când funcţia renală se recuperează rapid după transplant hepatic poate apare NTA ce complică evoluția postoperatorie.
- *ASCITĂ*: posibil prin hipertensiunea portală acută, scăderea presiunii oncotice, colaps lobular, fragilitate vasculară (corectarea presiunii oncotice cu albumin, corectarea tulburărilor hidro-electrolitice).
- *COMPLICAŢIILE CARDIOVASCULARE ŞI PULMONARE:* hTA (hemoragie, bacteriemie, creşterea permeabilităţi capilare) impune refacerea volemiei cu agenţi vasopresori (Dopamină/Dobutamină). !hTA+vasodilataţie periferică+acidoză metabolică = indicatori de moarte iminentă. Instalarea EPA impune administrarea de O2 100%, ventilaţie mecanică.
- *PANCREATITĂ:* repaus digestiv, evitarea laparotomiei.
- *INFECŢIILE:* 50% sunt cu germeni G+ (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococi), G- ocazional. Apar infecţii respiratorii, urinare, de cateter ce necesită antibioterapie agresivă (de evitat aminoglicozidele, datorită efectului nefrotoxic).

TRANSPLANTUL HEPATIC ORTOTOPIC:

INDICAŢII:

- toţi copiii în stadiul III/IV de EP;
- boli ireversibile: boală Wilson, HVC, HVB, tirozinemia tip I, hepatita toxică;
- cauză nedeterminată;
- icter prelungit >7 zile anterior debutului EP;
- TP mult alungit (>50 sec); hipoglicemie/acidoză metabolică severă.

CONTRAINDICAŢII: ischemie cerebrală, insuficienţă renală, HD, septicemie/peritonită.

Factori de prognostic sever:

- EP std. III/IV;
- Icter prelungit cu BI>15 mg%;
- INR>4; TP>60 sec, necorectabil după administrarea de vitamină K; TPT>20 sec faţă de martor;
- Hipoglicemie severă;
- Acidoză metabolică severă;
- Albumina serică <2,5g%;
- Ascită refractară la diuretice;
- Colesterolemie<100 mg%.
- Copii<10 ani au prognostic mai rezervat, variind însă şi cu etiologia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Burlea M, Lupu VV, Voroneanu L. Metode de investigare paraclinică în refluxul gastroesofagian la copil. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat*. Iaşi 2006, 110, 3(2), 15-20.
2. Burlea M. *Pediatrie pentru studenţii Facultăţii de Medicină Stomatologică*. Ed. Apollonia, Iaşi, 1999; 159-167.
3. Ciofu EP, Ciofu C. *Pediatria*, ediţia I. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001; pag 453-454, 469-474.
4. Guandalini S. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*, ed. Taylor&Francis, 2004, 39-54.
5. Helvaci M, Kizilgunesler A, Kasirga E, Ozbal E, Kuzu M, Sozen G. Efficacy of hepatitis B vaccination and interferon-a-2b combination therapy versus interferon-a- 2b monotherapy in children with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(7):785-791.
6. Jara P, Massimo R, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, Crivellaro C, Sokal E, Azzari C, Guido M, Bortolotti F, Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:275-280.
7. Karila L. *Le Book des ECN*. ed. Medicală Universitară Iuliu Haţeganu, Cluj Napoca 2011; 1060-1061.
8. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE. Nelson Textbook of *Pediatrics*, 19-th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011; pag 1216-1218, 1222-1224.
9. Lupu VV, Burlea M. Etiopatogenia bolii de reflux gastroesofagian. *Ro J Pediatr*, 2010; LIX (3): 172-183.
10. Lupu VV, Diaconescu S, Burlea M. Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian. *Ro J Pediatr* 2010; 4, 262-274.
11. Moraru E. Hepatita cronică la copil. In *Pediatrie-boli respiratorii, boli cu mecanism imun, hepatologie*, editura Vasiliana `98, 2008: 101-124.
12. Moraru E. *Hepatita cronică la copil*, editura Polirom, 1999.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S3-20.
14. Nistor. N. Diareea acuta cu şi fără sindrom de deshidratare. În: *Tratat de Pediatrie* sub redacţia C. Iordache, Ed. Gr. T. Popa, 2011 :557-567.
15. Pan CQ, Zhang JX . Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection, *Int. J. Med. Sci.* 2005 2(1) :36-40.
16. Smaranda Diaconescu. Ulcerul gastroduodenal. In C Iordache (sub red): *Tratat de Pediatrie*, Edit. "Gr T Popa", UMF Iasi 2011, pag. 546-557.
17. Strickland DK, Riely CA, Patrick C, Jones-Wallace D, Boyett J, Waters B, Fleckenstein JF, Dean PJ, Davila R, Caver, Hudson M. Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer , *Blood*. 2000;95:3065-3070.
18. Sultan M, Buk L. Helicobacter pylori infection. eMedicine Apr.2010: http://emedicine. medscape.com/article-929452.
19. Walker W.A. et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, ediţia a IV-a Ed. BC Decker Inc, Hamilton, 2004; 384-399.
20. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Acute diarrhea: a global perspective February 2012.

Capitolul IV

BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR

Alina-Costina Luca, Georgiana Russu

IV.1. DEFECTUL SEPTAL INTERATRIAL

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Defectul septal interatrial reprezintă un defect anatomic la nivelul septului interatrial care produce o comunicare anormală între atriul stâng și atriul drept, realizându-se un șunt stânga-dreapta.

Incidență

Defectul septal interatrial reprezintă aproximativ 10% din malformațiile congenitale cardiace. Mortalitatea este scăzută în mai puțin de 1% din cazuri, iar morbiditatea este determinată de prezenta aritmiilor (fibrilație atrială și tahicardie atrială), a hipertensiunii pulmonare și accidentelor vasculare cerebrale embolice.

Forme anatomice

În funcție de localizarea defectului interatrial la nivel parietal se descriu următoarele forme anatomice:

- **DSA tip foramen ovale** reprezintă persistența *foramen ovale*, fiind localizat la nivelul fosei ovale.
- **DSA tip ostium secundum** este cea mai frecventă formă, reprezentând 70% din cazurile de defect septal interatrial;
  - situat în porțiunea mijlocie a peretelui interatrial;
  - poate apărea ca o membrană multiperforată;
  - asocierea dintre un DSA tip ostium secundum și stenoza mitrală → sindromul Lutembacher.
- **DSA tip ostium primum**
  - defectul parietal este localizat în partea inferioară a septului interatrial, în imediata vecinătate a inserției valvei atrio-ventriculare;
  - asociat cu defect al aparatului valvular atrioventricular (cleft de valvă mitrală).
- **DSA tip sinus coronar**
  - absența peretelui interatrial la nivelul locului de vărsare al sinusului coronar venos.

- **DSA tip sinus venos**
  - localizarea superioară, la locul de vărsare a VCS.
  - în unele situații se asociază și cu drenajul venos pulmonar parțial, prin acest defect în AD.
- **DSA tip atriu unic**
  - septul interatrial lipsește în totalitate;
  - aparat valvular (mitrală și tricuspidă) normal.

Tabloul Clinic

La sugarul și copilul cu defect septal atrial simptomatologia poate lipsi, în cele mai multe cazuri DSA este descoperit întâmplător cu ocazia unor examene medicale prin prezența unui suflu sistolic.

Chiar și la copiii simptomatici cu defecte septale atriale, manifestările clinice sunt adesea subtile și nespecifice, putând prezenta hipotrofie staturoponderală și infecții respiratorii recidivante. Simptomatologia devine severă prin prezența aritmiilor sau a bolii obstructive, dar acestea sunt rare la copil.

Pacienții pediatrici cu DSA larg, care asociază bronhodisplazie pulmonară sau alte leziuni cardiace vor prezenta semne de insuficiență cardiacă.

Evoluția pe termen lung poate evidenția la copii sau adolescenți prezența fatigabilității, scăderii toleranței la efort, palpitații (extrasistole/fibrilație atrială), dispnee de efort sau tahiaritmii supraventriculare (consecință a dilatării cavităților drepte).

Examenul clinic obiectiv: la ascultaţia cordului se identifică un *suflu sistolic de ejecție gradul II-III/VI în focarul pulmonar* și *dedublarea sau întărirea zgomotului II.* În cazul apariției sindromului Eisenmenger, dispneea se intensifică, apare cianoza centrală și hipocratismul digital.

Explorări Paraclinice

Radiografia cardiotoracică este o explorare paraclinică adjuvantă a diagnosticului final, putând fi normală în caz de DSA mic. În DSA larg se poate evidenția cardiomegalie cu afectarea predominantă a cavităților drepte (arc inferior drept bombat), arcul mijlociu stâng proeminent (consecință a dilatării arterei pulmonare) și circulație pulmonară periferică încărcată.

Figura 4.1. Radiografie sugestivă pentru DSA

Electrocardiograma poate fi normală la copiii cu defecte septale interatriale mici sau poate prezenta următoarele modificări: axa electrică deviată la dreapta (+95° și +135°), unda P amplă în DII (P pulmonar), complexul QRS de tip rSR' în V1-V2 (semne de hipertrofie ventriculară dreaptă), complex QRS cu morfologie de BRD (rSR' în V1, V2 cu modificări secundare de repolarizare).

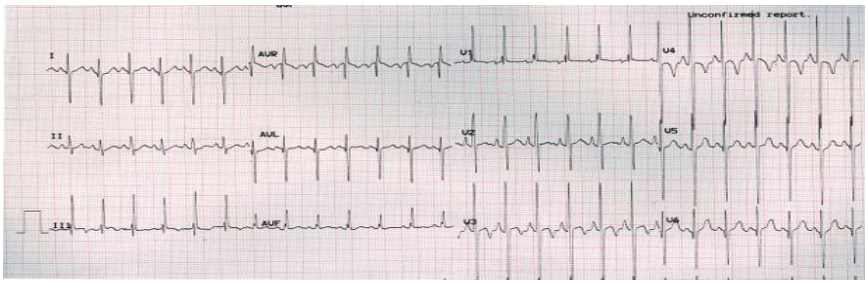


Figura 4.2. Electrocardiogramă cu modificări specifice DSA

Ecocardiografia este principala metodă imagistică în diagnosticarea DSA. Identifică prezența defectului septal interatrial, localizarea și dimensiunile acestuia. Evidențiază direcția șuntului, implicațiile hemodinamice și prezența altor anomalii asociate.

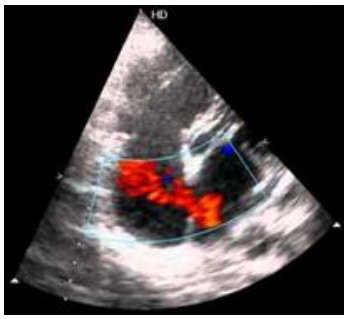


Figura 4.3. Imagine ecocardiografică în DSA

Cateterismul cardiac este rezervat investigării preoperatorii a hemodinamicii defectului septal atrial: sensul și debitul șuntului, raportul Qp:Qs, presiunea arterială pulmonară, rezistențelor vasculare pulmonare. Cateterismul cardiac drept confirmă DSA prin trecerea sondei în atriul stâng. În cazul unui DSA cu evoluție lungă cu hipertensiune pulmonară severă se face cateterism, pentru a aprecia reversibilitatea sau contraindicația chirurgicală.

Rezonanța magnetică nucleară cardiacă – este utilă pentru diagnosticul DSA tip sinus venos sau sinus coronar.

Tratament

Închiderea defectului septal atrial se poate face intervențional sau chirurgical.

1. **Intervențional** – prin plasarea unui dispozitiv "umbrelă" prin cateterism cardiac, care va închide defectul, evitând intervenția chirurgicală. Diametrul defectul septal atrial trebuie să fie sub 38 mm în cazul dispozitivului Amplatzer și sub 18 mm pentru dispozitivul Helex.

2. **Chirurgical -** prin metoda clasică - sternotomie mediană sau toracotomie; defectul parietal se închide prin: *sutura directa* (când defectul este mic) sau *sutura unui petec de pericard sau textil.* Corecția chirurgicală este indicată în cazul DSA *ostium primum*, DSA tip sinus venos sau sinus coronar, dar și în cazul asocierii altor defecte cardiace.

Complicațiile defectului septal interatrial sunt următoarele:

PREOPERATORII

- Infecții respiratorii recidivante;
- Embolie paradoxală;
- Hipertensiune pulmonară;
- Insuficiență cardiacă;
- Aritmii.

POSTOPERATORII

- Intervenționale: embolizarea dispozitivului, bloc atrio-ventricular, eroziunea precoce sau tardivă a rădăcinii aortei determinând tamponadă (dispozitiv supradimensionat); trombi intraatriali.
- Chirurgicale: tahiaritmii supraventriculare, hipertensiune atrială pulmonară (dezvoltată la pacienții operați tardiv), dehiscența firelor de sutură, DSA reziduale.

Evoluție

- Favorabilă (în majoritatea cazurilor), DSA fiind bine tolerat.
- Intervenția chirurgicală se impune din primii ani de viață în prezența insuficienței cardiace sau a cardiomegaliei importante.

Închidere spontană - în funcție de dimensiunea defectului de tip ostium secundum:

- < **3 mm - 100%**;
- între **3-8 mm** aprox **80%**;
- >**8 mm - < 50%**

De obicei DSA de *tip sinus venos, sinus coronarian, ostium primum* nu se închid spontan.

Defectele septale interatriale medii / mari nediagnosticate în copilărie pot deveni simptomatice în decada a 3-a sau a 4-a de viață (instalarea HTAP).

IV.2. DEFECTUL SEPTAL INTERVENTRICULAR

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Defectul septal interventricular reprezintă un defect anatomic la nivelul septului interventricular care produce o comunicare între ventriculul drept și cel stâng.

Incidența este 22% din malformațiile congenitale de cord, fiind al doilea cel mai frecvent defect cardiac izolat (20% din totalul MCC). 5% din DSV sunt asociate cu sindroame genetice: trisomia 13, trisomia 18, trisomia 21.

Forme anatomice:

- **DSV perimembranos:** este situat în apropierea cuspei septale a valvei tricuspide, fiind varianta cea mai frecventă (70- 80% din totalul DSV-urilor);
- **DSV muscular:** reprezintă aproximativ 15 % din DSV; este localizat în partea musculară a septului**,** având diverse localizări: apical, central, posterior, anterior. Pot fi prezente formele anatomice unice sau multiple « swiss cheese »;
- **DSV infundibular:** reprezintă 5-7% din DSV, este situat între valvele semilunare, determinând afectarea valvei aortice prin vecinătatea lor anatomică;
- **DSV atrioventricular:** localizat în aria planșeului atrioventricular.

Fiziopatologie

→**DSV mic** (restrictiv) nu permite un debit mare și menține diferența de presiune între ventriculi, astfel încât șuntul rămâne stânga – dreapta. Are tendința de a se închide singur.
→**DSV larg:** Ventriculul drept va primi o cantitate mai mare de sânge din ventriculul stâng determinând astfel creșterea debitului ventriculului drept și totodată creșterea debitului în artera pulmonară și a reîntoarcerii venoase. Presiunile din cei doi ventriculi se egalizează, determinând inversarea șuntului.

Tabloul clinic

În cazul DSV mic, simptomatologia este minoră sau poate lipsi. Dacă defectul septal interventricular are un șunt moderat/mare determină fenomene de insuficiența cardiacă din primele luni de viață. Astfel, pacienții vor prezenta:

- ✓ *hepatomegalie*
- ✓ *tahicardie*
- ✓ *tahipnee*
- ✓ *dispnee*
- ✓ *dificultate cu oboseală și transpirații la supt*
- ✓ *hipotrofie staturo-ponderală.*
- ✓ *infecții pulmonare frecvente.*

DSV mare nerestrictiv neglijat evoluează spre **sindromul Eisenmenger.**

Examenul clinic

→DSV mic: ascultator prezintă *suflu sistolic gr.III / 6*, în spațiul IV-V intercostal, parasternal drept, "în jet de vapori" cu iradiere posterioară.
→DSV larg: *suflu pansistolic*, intens, rugos, în *spațiile intercostale stângi III, IV și V cu iradiere largă "în spiță de roată"* până în regiunea scapulo-humerală, asociind dedublarea zgomotului II.

Explorări Paraclinice

Radiografia cardio-pulmonară

În funcție de mărimea defectului interventricular, radiografia cardiotoracică poate evidenția modificări diferite. În cazul unui defect septal ventricular mic, semnele radiologice sunt sărace, transparența pulmonară fiind ușor scăzută. Când dimensiunile defectului sunt moderate/mari, cordul apare mărit de volum prin lărgirea atriului stâng (dublu contur pe marginea dreaptă a umbrei cardiace) și a ventriculului stâng (bombarea arcului inferior stâng),

iar trunchiul arterei pulmonare este dilatat. Când DSV este larg, hipertensiunea arterială pulmonară și sindromul Eisenmenger realizează aspecte caracteristice ale siluetei cardiace: bombarea arcului mijlociu stâng (dilatarea arterei pulmonare), câmpuri pulmonare încărcate.

Electrocardiograma

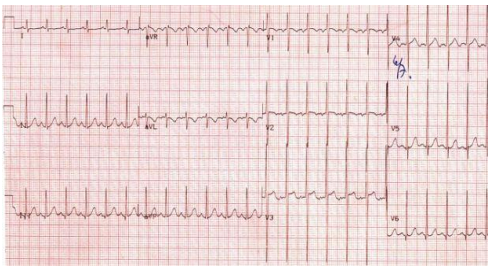


Figura 4.4. Electrocardiogramă la pacient cu DSV

→În DSV mici aspect normal. Pot apărea tulburări de ritm și de conducere în cazul defectelor situate în apropierea nodului atrioventricular.
→În DSV moderate: axa electrică poate fi normală sau deviată la stânga, unde P cu durată mare, suprasolicitarea ventriculului stâng este evidențiată prin unda R amplă în V5-V6 și unda S adâncă în V1-V2.
→În DSV mare: axa electrică este deviată la dreapta, existând semne de suprasolicitare biatrială și biventriculară.

Ecocardiografia reprezintă metoda principală a diagnosticului, evidențiind prezența defectului septal interventricular, precizând localizarea acestuia (perimembranos/muscular), direcția șuntului, implicațiile hemodinamice asupra VD, VS și permite calcularea gradientul de presiune interventriculară.

Cateterismul cardiac se realizează când există discrepanțe între examenul ecocardiografic și manifestările clinice, dar și când sunt necesare date suplimentare intervenției chirurgicale. Poate depista DSV mici musculare, măsoară presiunile în diferitele cavități, măsoară saturația în gazele sanguine, testează reversibilitatea sau nu a bolii vasculare pulmonare.

Tratament

În cazul **DSV mici** se indică combaterea infecțiilor intercurente, urmărirea periodică a datelor clinice și paraclinice, precum și profilaxia endocarditei infecțioase. În cazul **DSV largi,** se adaugă tratamentul insuficienței cardiace congestive: diuretice (spironolactonă), captopril, corecția anemiei feriprive. Dacă există DSV-Eisenmenger se administrează oxigen, diuretic, blocant al canalelor de calciu și inhibitor de fosfodiesterază.

Tratamentul chirurgical poate fi indicat în următoarele situații:
- DSV mare cu ICC, fără ameliorarea dimensiunilor la administrarea tratamentului farmacologic, pacient a cărui vârstă nu a depășit 6 luni;
- DSV și rezistența vasculară periferică crescută;
- PAPs > 50% din presiunea sistemică.

Închiderea intervențională: închiderea DSV cu ajutorul device-urilor speciale fără afectarea structurilor învecinate (valva tricuspidă).

Intervenția chirurgicală se realizează prin abord median, sternotomie cu ajutorul CEC, abord transatrial drept al defectului. Se închide folosind petec de pericard sau textil, sutură continuă sau cu puncte separate.

Evoluție

DSV mici:

- 80% se pot închide spontan în primele luni de viață;
- 1/3 după vârsta de 1 an.

DSV mari:

- insuficență cardiacă congestivă;
- necesită închiderea chirurgicală în primul an de viață.

Copiii cu DSV mari și rezistențe vasculare pulmonare crescute cu sindrom Eisenmenger nu mai pot fi operați.

Complicații

- PREOPERATORII:

- endocardită infecțioasă, infecții pulmonare recurente;
- dezvoltarea de insuficiențe aortice în cazul DSV subatrial.

- POSTOPERATORII:

→ intervenționale: embolizare, perforația cordului, AVC, hemoliză, regurgitare Ao, bloc atrioventricular total;

→ chirurgicale: BRD, BRS, bloc atrioventricular total, șunt rezidual (sub 5%), accidente neurologice (direct dependente de timpul de circulație extracorporală).

IV.3. COARCTAȚIA DE AORTĂ

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Coarctația de aortă este o malformație congenitală de cord necianogenă caracterizată prin îngustarea și obstrucția lumenului unui segment aortic, determinată de îngroșarea mediei și a țesutului intimal. Coarctația de aortă este localizată frecvent în joncțiunea dintre arcul aortic distal și aorta descendentă imediat sub originea arterei subclavie stângi.

Incidență

Co-Ao reprezintă 5-8% din totalul MCC, cu o frecvență mai crescută la sexul masculin 1,3-2/1. Co-Ao poate fi asociată cu anomalii genetice: sindrom Turner, Noonan, dar poate fi asociată și cu alte defecte cardiace: DSV (11%), bicuspidie aortică, sindrom de cord stâng hipoplazic.

Tablou clinic

În majoritatea cazurilor, pacienții pot fi asimptomatici, dar simptomatologia diferă în funcție de localizarea, gradul de stenoză și prezența leziunilor asociate.

La copilul mare sau adolescent sunt prezente hipertensiune arterială la membrele superioare, cefalee, epistaxis, amețeli. La copilul școlar, circulația colaterală este evidentă.

Clasic:

- *dezvoltare atletică a jumătății superioare a corpului* care contrastează cu *dezvoltarea gracilă a jumătății inferioare a corpului;*
- *suflu sistolic II-III/6 subclavicular stâng, cu iradiere interscapulară stângă;*
- pulsul poate fi bine bătut la arterele radiale și *diminuat/absent la arterele femurale;*
- *hipertensiune arterială în partea superioară a corpului;*
- *raluri pulmonare de stază.*

Măsurarea tensiunii arteriale la cele 4 membre:

- ✓ valori crescute la membrele superioare peste valoarea corespunzătoare vârstei;
- ✓ valori scăzute la nivelul membrelor inferioare (diferența de peste 10-15mmHg a tensiunii arteriale între membrele superioare și cele inferioare).

În formele severe, coarctația de aortă poate debuta cu semne de insuficiență cardiacă congestivă:

- tahipnee;
- cianoză (în special la nivelul membrelor inferioare);
- extremități inferioare reci;
- puls slab perceptibil / absent la nivelul arterelor femurale și pedioase;
- insuficiență renală acută (oligurie, anurie);
- șoc cardiogen;
- diferența de saturație în oxigen între membrele inferioare și cele superioare.

Explorări Paraclinice

Electrocardiograma poate fi normală sau poate prezenta hipertrofie ventriculară stângă și modificări secundare ST-T.

Radiografia toraco-pulmonară: cord de dimensiuni normale sau ușor crescute prin bombarea arcului inferior stâng (hipertrofie VS), dilatare pre- și poststenotică a aortei - se poate observa imaginea cifrei "3" la nivelul marginii superioare stângi a siluetei cardiace.

Figura 4.5. Radiografie toracică în coarctaţie de aortă

Ecocardiografia

- Incidență suprasternală: zona de coarctație și aorta descendentă postcoarctație.
- Eco Doppler permite măsurarea vitezei maxime a fluxului la nivelul istmului aortic și aprecierea gradientului presional.

Rezonanța magnetică nucleară reprezintă „gold standardul" în evaluarea coarctației aortice; este o metoda neinvazivă ce determină localizarea și anatomia exactă a coarctației, a aortei, precum și a circulației colaterale.

Tratament

I. Tratament medicamentos se indică la nou născuții cu stenoză severă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală, acidoză metabolică.

Se impun măsuri urgente medicale de reanimare:

- intubare;
- perfuzie cu prostaglandine pentru a menține ductul arterial permeabil;
- optimizarea debitului cardiac prin administrarea dopaminei (5μg/kg/min);
- reechilibrarea acido-bazică.

II. Tratament intervențional este o alternativă noninvazivă a intervenției chirurgicale, fiind metoda preferată și în caz de recoarctație.

- **Angioplastia cu balon** (aceasta metodă este limitată la nou-născuți datorită disfuncției severe de ventricul stâng, recurență precoce, formare de anevrisme);
- **Stentare endovasculară.**

III. Tratament chirurgical

Se impune la orice vârstă atât de urgență pentru a salva viața nou născutului, cât și electiv pentru a preveni complicațiile coarctației de aortă.

Tehnici chirurgicale:

- Tehnica rezecției cu anastomoză termino-terminală;
- Tehnica flapului arterei subclaviculare stângi;
- Tehnica rezecției și interpoziția de proteză;
- Tehnica rezecției și interpoziția de conduct (indicată la adolescenți).

Intervențiile chirurgicale corectoare în coarctaţia de aortă efectuate înainte de vârstă de 14 ani au o rată de supraviețuire de 90% la 20 de ani.

Evoluția naturală

→Formele asimptomatice pot fi depistate la vârstă adultă (valori tensionale crescute, cefalee intensă, epistaxisuri repetate, accidente vasculare cerebrale hemoragice).

→Formele severe de coarctaţie de aortă sau asociate cu alte defecte, pot prezenta încă de la naștere insuficiență cardiacă congestivă, acidoză severă, hipoperfuzie distală, necesitând tratament imediat atât medical cât și chirurgical.

Complicații

- disecție de aortă, ruptură de aortă;
- AVC cu hemoragii cerebrale;
- anevrisme cerebrale;
- insuficiență cardiacă congestivă;

- insuficiență renală cronică;
- postoperatorii precoce: hipotensiune intraoperatorie (în timpul disecției), chilotorax (secundar leziunii ductului limfatic), paraplegie (secundar secționării colateralelor arteriale), HTA remanentă;
- postoperatorii tardive: anevrism la nivelul zonei de corecție sau anevrism de aortă ascendentă, restenozare la nivelul zonei de coarctaţie, endocardită, endarterită.

IV.4. PERSISTENȚA DE CANAL ARTERIAL

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Persistența de canal arterial reprezintă persistența comunicării din viața intrauterină între artera pulmonară și aorta descendentă, distal de originea arterei subclaviculare stângi.

Incidența

1/2000 nou născuți la termen. Incidența este crescută la copiii care se nasc prematur; persistența de canal arterial este prezentă la 20% din copii care se nasc mai târziu de 32 de săptămâni și 60 % la copii care se nasc mai devreme de 28 săptămâni. În plus, copiii care se nasc cu greutate mică la naștere (< 2500g) prezintă PCA (***45%*** cu G < 1750g și ***80%*** cu G < 1000g).

Fiziopatologie

Intrauterin, la nivelul circulației fetale, canalul arterial are rolul de a deriva sângele oxigenat matern în circulația sistemică, ocolind plămânii.

Sângele din AD ⇨ VD ⇨ AP ⇨ Ductul arterial ⇨ Aorta descendentă.

După naștere, închiderea funcțională a canalului arterial este influențată de următorii factori:

- ✓ *concentrație crescută a O2 în sânge* (din timpul primelor mișcări respiratorii);
- ✓ *scăderii rezistenței vasculare pulmonare* (secundar umplerii alveolelor pulmonare cu aer);
- ✓ *scăderii nivelului de prostaglandine.*

Tabloul clinic

În funcție de mărimea debitului sanguin prin canalul arterial, tabloul clinic poate releva următoarele:

- *PCA cu debit mic* sau *mediu*: pacienții sunt asimptomatici; la examenul clinic se decelează *prezența suflului sistolo-diastolic continuu* care acoperă zgomotul II în spațiul II intercostal stâng și subclavicular stâng, pulsul este amplu la toate membrele;
- *PCA cu debit mare:* manifestările clinice sunt prezente din primul an de viața datorită dezvoltării insuficienței cardiace congestive, infecțiilor respiratorii, deficitului staturo-ponderal și epistaxisului.

  Când se produce inversarea șuntului, apare hipocratismul digital și cianoza.

Explorări Paraclinice

Radiografie toracică

→În persistența de canal arterial cu debit mic/moderat, radiografia cardio-pulmonară este normală;

→În persistența de canal arterial cu debit mare apare dublu contur inferior drept și bombarea arcului mijlociu stâng (dilatarea atriului stâng), bombarea și alungirea arcului inferior stâng (dilatarea ventriculului stâng) și circulație pulmonară încărcată sau săracă (în cazul instalării sindromului Eisenmenger).

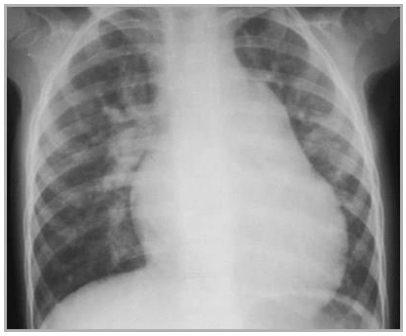


Figura 4.6. Radiografie toracică sugestivă pentru PCA

Electrocardiograma este normală în caz de defect cu debit mic sau mediu. În cazul unui defect de dimensiuni mari pot fi prezente semne de suprasolicitare a cordului stâng: hipertrofie atrială stângă (durata undei P în una din derivațiile DI, DII, aVL, aVF > 0,12 secunde) și hipertrofie ventriculară stângă (indicele Sokolow-Lyon: S în V1 și R în V5/V6> 38 mm, urmată de modificări secundare de repolarizare) și suprasolicitare a cordului drept (HTAP severă).

Ecocardiografia precizează cu mare acuratețe diagnosticul, fiind suficientă pentru precizarea diagnosticului. Ecocardiografia Doppler: identifică fluxul sanguin la nivelul ductului.

Managementul persistenței de canal arterial

Închiderea persistenței de canal arterial:

- ✓ **Medicamentoasă:** inhibitori ai sintezei de prostaglandine (Indometacin/ Ibuprofen);
- ✓ **Non-chirurgicală:** închiderea percutană a PCA (cateterism) = metoda de elecție.
- ✓ **Chirurgicală:** toracotomie la nivelul spațiului IV intercostal stâng și secționarea ductului (mai preferată decât ligaturarea sa).

Persistența de canal arterial și MCC ducto-dependente

Persistența de canal arterial asociat unor malformații congenitale cardiace severe (transpoziţie de vase mari, trunchi arterial comun, coarctaţie de aortă severă) poate fi salvator, menținerea deschisă a canalului arterial reprezentând soluția până la intervenția chirurgicală. Nou născuții cu flux sanguin sistemic ducto-dependent pot fi în stare de șoc atunci când ductul se închide, perfuzia endovenoasă cu PG E1 putând fi salvatoare.

Doza de **Prostaglandină E1** la nou născut este de *0.05-0.1mcg/kgc/min.*

Efecte adverse

- depresie respiratorie/ apnee
- hipocalcemie, hipoglicemie
- hipotensiune arterială, bradicardie sau tahicardie
- convulsii, stop cardiac, sepsis, CID.

Evoluția persistenței de canal arterial

Nou-născut la termen

- închiderea spontană se produce în primele 3 luni de viață;
- 50% se închid în primele 24h, 90% în primele 48h de viață.

Prematuri:

- închiderea spontană poate sa dureze 1 an.

Sdr Eisenmenger = etapa finală a PCA

- netratat => boală vasculară pulmonară ireversibilă.

IV.5. TETRALOGIA FALLOT

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Tetralogia Fallot este o malformație congenitală cianogenă care asociază următoarele anomalii anatomice cardiace:

- Defect septal interventricular;
- Stenoza căii de evacuare a ventriculului drept;
- Dextropoziția aortei;
- Hipertrofie ventriculară dreaptă.

Tetralogia Fallot reprezintă 10% din totalul malformațiilor congenitale cardiace, cu o ușoară predominanță a sexului masculin. Din punct de vedere genetic s-a observat o frecvență ridicată a sindromului Di George asociat cu tetralogia Fallot.

Tablou clinic

- **Cianoza** este deseori absentă la naștere; apare la 2-3 luni de viață mai ales după închiderea canalului arterial. Inițial este localizată la nivelul buzelor, mucoasei bucale și degetelor. Cianoza depinde de gradul de obstrucție a căii de ieșire a ventriculului drept și poate să apară imediat după naștere în formele severe, cu atrezie pulmonară sau obstrucție severă a ventriculului drept cu fluxul pulmonar dependent de fluxul larg din DSV.
- Dispnee permanentă accentuată la efort;
- Dificultăți în alimentație;
- Conjunctive cenușii;
- Gingii violacee sângerânde;
- Crize hipoxice (sunt autolimitate, cu creșterea bruscă a frecvenței și amplitudinii respirației, cu accentuarea cianozei; sunt inițiate de plânsul sau alimentația sugarului);
- La copilul mare, hemoptizii recidivante prin tromboze arteriolelor pulmonare;

- Dezvoltare staturo ponderală întârziată, degete hipocratice, pubertate tardivă.

Examenul Obiectiv

→*Suflu sistolic* de maximă intensitate în spațiul II- III i.c. stâng, parasternal, cu iradiere pe toată aria precordială și interscapulovertebral;
→*Freamăt sistolic* parasternal stâng, în sp. II- III i.c.;
→***Poziția SQUATTING***: prin care crește rezistența vasculară sistemică, scăzând așadar șuntul dreapta-stânga cu ameliorarea oxigenării în circulația sistemică.

Explorări Paraclinice

Electrocardiograma relevă ritm sinusal, axă electrică la dreapta (+ 90° și + 130°), hipertrofie atrială dreaptă (unde P ample, pozitive, V1-V3), hipertrofie ventriculară stângă cu modificări secundare de repolarizare (unde T negative în V4-V6- *strain* pattern). Pot fi prezente bloc complet de ramură dreaptă și tulburări de ritm atrial (extrasistole, fibrilație sau flutter atrial).

Radiografia toracică posteroanterioară evidențiază hipovascularizaţie pulmonară și siluetă cardiacă în formă de sabot, secundară hipertrofiei ventriculare drepte (vârful cordului deplasat spre stânga și în sus) și hipoplaziei trunchiului arterei pulmonare (arcul mijlociu stâng concav), câmpuri pulmonare hipertransparente datorită fluxului pulmonar diminuat, secundar obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept.

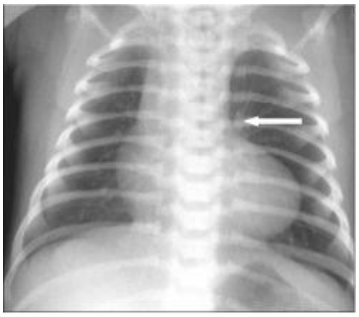


Figura 4.7. Radiografie toracică demonstrând forma de „sabot” a siluetei cardiace

Ecocardiografia

Vor fi utilizate toate secțiunile disponibile pentru evidențierea și evaluarea corectă a tuturor anomaliilor:

- ✓ În secțiune **parasternal ax lung și apical 5 camere**:
  - se evidențiază un defect septal interventricular larg, cel mai frecvent perimembranos;
  - relevă dextropoziţia aortei și determină gradul în care aorta este călare pe septul interventricular.
- ✓ În secțiune **parasternal ax scurt:**
  - permite vizualizarea și localizarea DVS-ului perimembranos;
  - vizualizarea tractului de ieșire a VD;
  - stenoza infundibulară;
  - vizualizează trunchiul arterei pulmonare, precum și ramurile ei;
  - se pot identifica anomaliile cardiace asociate: DSA, sindrom ALCAPA.

- ✓ **Incidența apical 4 camere:**
  - permite vizualizarea cavității drepte dilatate;
  - peretele lateral a VD hipertrofiat.
- ✓ **Incidența apical 5 camere:**
  - vizualizează DSV perimembranos subaortic;
  - aorta călare pe SIV.

Cateterismul cardiac și angiografia cardiacă permit evaluarea completă a copiilor cu tetralogie Fallot, inclusiv a altor defecte asociate (sindrom ALCAPA, DSA).

Computer tomografia cardiacă permite vizualizarea trunchiului arterei pulmonare și a ramurilor sale.

RMN cardiac permite vizualizarea circulației pulmonare, a stenozei arterei pulmonare și a defectului septal interventricular.

Tratamentul medicamentos poate fi util la pacienții la care nu s-a efectuat intervenție chirurgicală:

- Oxigenoterapie
- Corecția acidozei
- Morfina -- *scade returul venos*
  - nou-născuți: 0.3 - 1.2 mg/kgc/zi;
  - sugar și copil: 0.5 - 0.5 mg/kgc/zi;
  - copil mare și adolescent 0.05 - 0.2 mg/kgc/zi.
- Beta-blocante -- pentru *prevenirea crizelor hipoxice*
  Propranolol 2-6 mg/kgc/zi - relaxează spasmul musculaturii infundibulare!
- Blocante alfa-adrenergice (Fenilefrina) -- *crește rezistența venoasă periferică*.
- Alprostadil -- indicat la nou-născuții cu cianoză severă-- *menține canalul arterial deschis*.
- Diazepam (Valium) -- *convulsii hipoxice.*
- Profilaxia endocarditei infecțioase.

Corecția chirurgicală completă în Tetralogia Fallot constă în:

- *închiderea DSV* cu petec de pericard;
- plastie a *tractului de ejecție a VD* -- modelare infundibulară în caz de infundibul de mici dimensiuni;
- corecția *atreziei pulmonare* prin reconstrucția tractului de ejecție a VD cu ajutorul unei homografe crioprezervate;
- *hipoplazia trunchiului AP* -- plastie de lărgire;
- *hipoplazie AP* -- anuloplastie de lărgire.

Complicații

- *Neurologice* – accident vascular cerebral prin tromboză sau embolii cerebrale,
  - abces cerebral.

- *Infecțioase*

- endocardită infecțioasă (rar);
- insuficiență cardiacă;
- TBC pulmonar;
- infecții pulmonare cu piogeni**.**

- *Hematologice*

  - hipervâscozitate sangvină prin poliglobulie (Ht >65% - ndicație operatorie), carență marțială relativă.

- Complicații postoperatorii precoce:
  - insuficiență respiratorie,
  - complicații hemoragice,
  - insuficiență cardiacă postoperatorie,
  - atrio-ventricular grad III temporar sau definitiv, extrasistole ventriculare,
  - diminuarea contractilității ventriculului drept (BRD este cvasiconstant).
- Complicații postoperatorii tardive:
  - insuficiență valvulară pulmonară,
  - stenoze pulmonare reziduale,
  - redeschidere DSV (apare suflu intens),
  - șunt interventricular rezidual,
  - tulburări de ritm,
  - tahicardia atrială sau ventriculară.

Prognostic

Problema principală în evoluția cazurilor cu tetralogie Fallot o reprezintă dezvoltarea unei regurgitări valvulare pulmonare, necesitând *înlocuirea valvei pulmonare*.

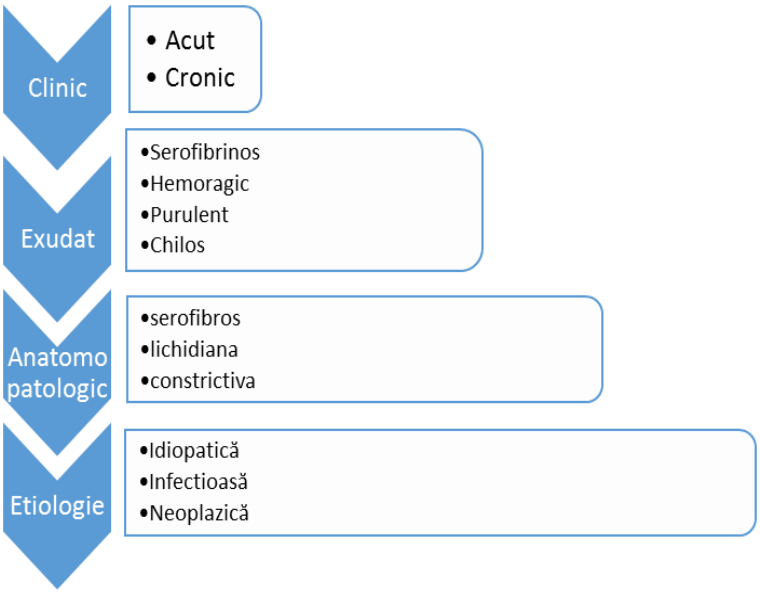
IV.6. PERICARDITA

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Dr. Georgiana Russu

Definiție: Pericarditele sunt afecțiuni cardiace datorate unui proces inflamator acut la nivelul pericardului, caracterizat prin dureri toracice, frecătură pericardică modificări electrocardiografice.

Clasificare:



Etiologie

- Virală (echovirus, coxsackie virus, adenovirus, CMV, EBV, HVB, HIV) este cea mai frecventă cauză de pericardită la copil;
- Bacteriană este o formă rară, dar gravă de pericardită (*S. aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*);
- Micobacterii (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare*); tuberculoza se întâlnește ocazional în pericardita constrictiva cu debut insidios.
- Reumatismul articular acut este o cauza comună de pericardită, în special în anumite părți ale lumii;
- Fungice (histoplasmoză, coccidioidomyocoză);
- Protozoare;
- Idiopatică;
- Boli ale țesutului conjunctiv (lupus, poliartrită reumatoidă, sclerodermie etc);
- Boli neoplazice: primare (mezoteliom, fibrosarcom etc), secundare: (neoplasm mamar, pulmonar, limfom, leucemie);
- Tardiv post-cardiotomie/toracotomie, tardiv post-traumă;
- Iatrogenă (ex. procainamidă, hidralazină, isoniazidă, ciclosporină);
- Secundară radioterapiei;
- Post-traumatică;

- Iatrogenă: angioplastie coronariană, implantare pacemaker, defibrilator, biopsie endomiocardică.

-Diverse: insuficiență renală cronică (uremie, dializă), hipotiroidism, disecție de aortă, sclerodermie, dermatomiozită, sindrom Behcet, sarcoidoză, vasculite, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Reiter, boala Kawasaki, boala serului, hipotiroidism, reacții de sensibilizare la medicamente.

Tablou clinic

Debutul poate fi de tip pseudogripal sau prin durere toracică şi dispnee. Simptomele sunt caracterizate prin:

- ❖ Durere toracică
  - localizată retrosternal, precordial sau difuză;
  - caracter de arsură, apăsare;
  - iradiază la nivelul brațului stâng sau gâtului;
  - persistă în repaus, este accentuată la inspir profund;
  - diminuată la anteflexie;
  - este prelungită, rezistentă la administrare de nitroglicerină.
- ❖ Dispnee, tahipnee;
- ❖ Tuse, febră, disfonie, disfagie;
- ❖ La examenul clinic al aparatului cardiovascular se decelează la palpare: șoc apexian diminuat/absent, la percuţie: aria matității cardiace crescută, ascultație: tahicardie, diminuare zgomote cardiace, frecătură pericardică.
- ❖ Frecătura pericardică poate avea 3 componente: presistolic (contracția atrială), sistolic (contracția ventriculară) şi protodiastolic (survine în faza de umplere rapidă ventriculară).
  - timbru aspru, cu caracter dinamic;
  - localizată endapexian;
  - se percepe în inspir, în anteflexie și decubit lateral stâng.

Investigații paraclinice

- Hemoleucograma: leucocitoză cu limfocitoză.
- Sindrom inflamator prezent.
- Enzime miocardice (CK, CK-MB, Troponina): pot fi normale sau ușor crescute (miocardită + pericardită); utile în stabilirea diagnosticului diferențial al pericarditei post-infarct, post-traumatică.

Radiografia toracică identifică prezența a peste 200 ml lichid pericardic, putând asocia revărsatul pleural. În cazul unei cantități mari de lichid, cordul apare mărit de dimensiuni cu aspect de "carafă", cu pedicul îngust și hiluri normale.

Electrocardiograma identifică patru stadii evolutive.

Ecocardiografia evaluează impactul hemodinamic asupra inimii; lichidul pericardic este prezent când se identifică un spațiu eco-liber în jurul inimii. Evaluarea cantității permite clasificarea pericarditei în:
-revărsat mic (50-100 ml) când spațiul liber de ecouri în diastolă este mai mic de 5 mm;
-revărsat moderat (100-500 ml) când spațiul liber de ecouri în diastolă este 5-20 mm;
-revărsat mare (>500 ml) când spațiul liber de ecouri în diastolă este > 20 mm;
- se pot face remarci privitoare la etiologie (infarct, disecție aortă etc).

Pentru stabilirea etiologiilor posibile se vor realiza:
- hemoculturi bacteriene, serologie virală;
- uree, creatinină (pentru excluderea insuficienței renale cronice);
- hormoni tiroidieni (pentru excluderea mixedemului);
- teste imunologice (pentru excluderea lupusului, bolilor autoimune);
- markeri neoplazici (pentru excluderea neoplaziilor).

Lichidul pericardic se obține prin pericardocenteză, a cărei indicații sunt:
- Tamponadă cardiacă;
- Suspiciune de pericardită purulentă sau neoplazică;
- Pericardite lichidiene cu volum mare, simptomatice, de cauză necunoscută la peste o săptămână de tratament (eventual cu creșterea volumului de lichid).

Contraindicație majoră a pericardiocentezei: Disecția de aortă.

Tratament

1)Etiologic: tuberculostatic/ tratament antiinfecţios/ corticoterapie/ oprirea anticoagulantelor/ chimioterapie/ hemodializă.

2)Simptomatic:
- Măsuri generale: repaus la pat;
- Antiinflamatoare nesteroidiene (pana la dispariție lichidului) și protecție gastrică;
  - Ibuprofen 30 mg/kg/zi împărțit în 3 prize
- Corticosteroizi: numai pentru boli autoimune, pericardite reactive, uremie;
  - Prednison 1-1.5 mg/kgcorp
- Pericardiocenteză;
- Pericardiotomie chirurgicală cu sau fără scleroterapie.

Evoluție și prognostic

Un mare număr de pericardite acute sunt autolimitante. Cele trenante sunt datorate de obicei neoplaziilor, bolilor de țesut conjunctiv, infecțiilor.

Complicații:

- Tamponadă cardiacă
- Revărsat pericardic cronic
- Pericardită constrictivă

Pacienții vor fi urmăriți până la dispariția lichidului, apoi lunar, apoi mai rar (funcție de etiologie).

IV.7. TAMPONADA CARDIACĂ

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Tamponada cardiacă reprezintă compresia acută a cordului prin acumulare rapidă şi/sau în cantitate mare de fluid în sacul pericardic inextensibil. Compresia cordului are ca efecte creșterea presiunilor intracardiace**,** limitarea progresivă a umplerii diastolice ventriculare**,** reducerea debitului cardiac.

Tablou clinic

- TRIADA BECK

1. Hipotensiune arterială
2. Turgescența jugulară
3. Precordial silențios

- dispnee, agitație, anxietate.

În absența intervenției rapide boala evoluează spre colaps, oprirea cordului prin disociaţie electromecanică.

În TC subacută simptomele se instalează insidios, sunt nespecifice: durere cu caracter pericardic, dispnee, tahicardie, turgescență jugulară/ hepatomegalie, tendință la hipotensiune arterială, zgomote cardiace asurzite/frecătură pericardică.

Forme particulare de TC

1. TC cu absența pulsului paradoxal - apare la pacienții cu disfuncție de VD, DSA, IAo severă sau embolie pulmonară.

2. TC cu presiune scăzută- apare în hipovolemie/tuberculoză/neoplasme. TA este normală, iar PVC în jur de 15 cm H2O.

3. TC regională - apare mai frecvent pe cordul drept, după intervenții chirurgicale cardiace, în TBC; diagnosticul este dificil.

Paraclinic

- **Radiografia toracică postero-anterioară** aspect radiologic de *"cord în carafă"*. *Lateral*: imagine transparentă liniară între peretele toracelui şi suprafața anterioară a cordului.
- **Electrocardiograma:** tahicardie (sinusală); microvoltaj: complexe QRS cu amplitudine <5 mm în derivațiile membrelor, <10 mm în precordiale; alternanță QRS (2:1, 3:1).
- **Ecocardiografia** - permite vizualizarea:

- lichid pericardic: spațiu eco-liber în jurul inimii, zonă transonică în sacul pericardic posterior şi anterior;

- efectele sale asupra inimii (compresia cavităților): semne de debit transmitral scăzut (scade amplitudinea de deschidere a VM, fals SAM, fals PVM); creșterea DTD al VD în inspir şi diminuarea DTD al VS în inspir; colaps protodiastolic al cavităților drepte; mișcare paradoxală a SIV; scăderea FE; semne de congestie a VCI. Pericardiocenteza se poate ghida ecocardiografic.

- **Cateterismul cardiac***:* numai în cazuri selectate*;* obiectivează creșterea presiunii în AD şi creșterea PVC.

Tratament

1) Combaterea colapsului diastolic
   – administrare fluide parenteral
2) Creșterea debitului cardiac
   – inotrop pozitive (dobutamină, norepinefrină)
   – evitarea vasodilatatoarelor + diureticelor
3) Pericardiotomie percutană cu balon sau chirurgicală.

Puncția pericardică permite, pe de o parte, confirmarea diagnosticului, pe de altă parte, are rol terapeutic în situația revărsatelor pericardice importante.

Tehnică: după sedarea bolnavului şi anestezia locală, puncția se poate face pe cale subxifoidiană (Marfan) în poziție semișezând, eventual sub control radiologic sau ecografic. Acul de puncție (cu bizou scurt) va fi dirijat oblic, la stânga, în sus şi în spate, în direcția umărului stâng. În revărsatele abundente, cu excepția tamponadei, evacuarea nu se va face prin aspirație, ci lichidul va fi lăsat să se scurgă prin forța gravitațională.

Examenul lichidului pericardic extras cuprinde: aspect, examene biochimice şi imunologice, frotiu, culturi pentru diverşi agenți patogeni suspectați.

Când se suspectează un revărsat purulent, abordul chirurgical este preferabil, deoarece permite o explorare completă a sacului pericardic şi permite desfacerea eventualelor aderențe sau realizarea unei biopsii pericardice.

Complicații posibile: înțeparea miocardului, lezarea arterelor sau venelor coronare, hem pericard, pneumotorax, lezarea ficatului.

IV.8. TAHICARDIA PAROXISTICĂ SUPRAVENTRICULARĂ

Şef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Succesiune de impulsuri rapide determinate de stimuli patologici apăruți în atrii sau la nivelul joncțiunii, de regulă cu debut şi sfârşit brusc, cu durată variabilă, fiind cel mai comun tip de tahiaritmie la copil. Este determinată de două mecanisme: **ectopia** sau **fenomenul de reintrare a excitației.**

Etiologie

- **Peste 50%** din cazuri sunt idiopatice.
- În **20% din cazuri** - afecțiuni asociate precum infecția, medicamentele etc.
- În **20% din cazuri** - malformație congenitală de cord sau o cardiomiopatie.
- Cam **10% din cazuri** prezintă sindrom de preexcitație ventriculară (tip Wolff-Parkinson-White).

Tablou clinic

- **La nou născut:** agitație, oboseală în timpul suptului, vărsături, paloare, dispnee cu tahipnee, cianoză.
- Copii mai mari percep **bătăi rapide ale cordului** şi chiar debutul sau sfârşitul crizei;
- **"criză poliurică"** la sfârșitul accesului: micțiuni imperioase, repetate, abundente.
- grețuri, vărsături, scaune diareice;
- anxietate, sincopă la debutul /sfârșitul crizei;
- poate apărea **insuficiență ventriculară stângă** până la **edem pulmonar acut** (frecvență cardiacă foarte mare);
- **sincopa, insuficiența ventriculară stângă şi fibrilația ventriculară pot duce la moarte subită.**

La sfârșitul accesului paroxistic bolnavii percep uneori bătăi cardiace postextrasistolice ce corespund sfârșitului crizei.

Examenul clinic

- Pulsul este rapid, regulat;
- **La auscultație**: ritm frecvent, regulat neinfluențat de schimbarea poziției corpului, efort sau manevre vagale;
- **TA sistolică scade** (datorită reducerii debitului cardiac sistolic), iar **TA diastolică** poate **crește ușor**;
- **La nou născut** boala poate debuta cu semne şi simptome sugestive pentru scăderea debitului cardiac dacă tahicardia nu a fost identificată: tahipnee, perfuzie scăzută, oligurie şi hipotensiune.
- Nou-născuții cu TPSV trebuie să primească **terapie de întreținere în primul an de viață.**
- Risc mare de recurență,
- La copii care prezintă recurențe sau care necesită medicație multiplă nu este indicată întreruperea medicamentelor după primul an de viață.

Forme de TPSV:

1. Tahicardia atrială cu bloc:
- ritm atrial ectopic înalt
- conducerea 1/1 este depășită şi apare bloc atrioventricular.

2. Tahicardia supraventriculară repetitivă:
- salve de 6 – 8 – 10 bătăi atriale ectopice (se întâlnește la tineri cu cord indemn).

3. Tahicardia paroxistică sinoatrială:
- debut şi sfârșit brusc al crizei evidențiat doar pe ECG.

Criterii de diagnostic

- **Frecvența atrială** 160-200/min, ritm regulat,
- **Unda P'** este **pozitivă** sau **negativă** în derivațiile **DII, DIII şi aVF**. Pentru a depista undele P' se vor urmări **derivațiile DII şi V1,**
- **Complexul QRS** - **nemodificat** şi este precedat, suprapus cu unda P' sau unda P' succede complexul QRS; **lărgit, deformat** în *blocul de ramură stângă sau dreaptă preexistent, sindrom de preexcitație*;

- **Segmentul ST** este **subdenivelat;**
- **Undele T** sunt **subdenivelate/ negative**, aceste aspecte pot persista constituind **"sindromul posttahicardic"**.

Tratament

Manevrele vagale la pacienții fără hipotensiune, pot întrerupe aritmia în **80% din cazuri**.

- **la sugar:**
  - submersia facială în soluție salină sau în apă rece cu gheața;
  - aplicarea fermă pe față timp de 20 secunde a unei comprese îmbibată în apă rece ca gheața;
- **copilul mare:**
  - scufundarea capului în apa rece;
  - manevra Valsalva;
  - ingestia de apa cu gheață;
  - compresia sinusului carotidian este rareori eficace sub vârsta de 14 ani.

Hipotensiune --> creșterea presiunii prin administrarea intravenoasă prudentă de **fenilefrina**, **DOZA 1 - 2,4 mg/kg** cu creșteri progresive de 0,1 mg

--> poate opri singură aritmia sau în asociere cu manevrele vagale.

Medicamentele de elecție sunt: **verapamil sau adenozina**.

Adenozina - timp de înjumătățire foarte scurt

- în bolus rapid o doză de **0,05 mg/kg** ce permite apariția efectului terapeutic în 15-30 sec
- se poate repeta crescând doza până la **0,10-0,50mg/kg**

Beta-blocantele - rărirea sau oprirea tahicardiei, dar ele reprezintă o a doua alegere terapeutică.

Glicozizii digitalici - efect mai lent, nu sunt indicați în terapie de urgență.

Stimularea prin pacemaker temporar atunci când tratament medicamentos este fără succes sau tahicardia are caracter recurent. Pacemakerul atrial sau ventricular e inserat pe cale endovenoasă.

Cardioversia electrică trebuie avută în vedere în cazurile în care tahicardia provoacă ischemie severă și/sau hipotensiune.

Reintrarea AV nodală poate fi **prevenită:** medicamente ce acționează primar pe

- ***calea lentă anterogradă*** (**digitala, beta-blocanţii sau blocanţii canalelor de calciu**)
- ***calea rapidă*** (**clasa IA sau IC**).

IV.9. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Şef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Valoarea normală a tensiunii arteriale la copil este definită în funcție de valoarea medie a presiunii arteriale sistolice şi diastolice care este mai mică de percentila 90 pentru sex, vârstă şi talie. Hipertensiunea arterială este definită ca acea valoare medie a presiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice ce este egală sau depăşeşte percentila 95 pentru sex, vârstă şi talie, după cel puțin trei determinări obținute, în momente diferite.

Definirea hipertensiunii arteriale la copil se face ținând cont de o serie de factori atât obiectivi reprezentați de: sex, vârstă şi talie, precum şi de factori subiectivi ca: hipertensiunea de halat alb ", de activitate/ repaus, poziția de decubit dorsal sau şezândă, mărimea manşetei tensiometrului, metode de apreciere a TA.

Tabel 4.1. Clasificarea hipertensiunii arteriale

Percentilă TAS și TAD	Conform managementului valorilor înalte ale TA la copii și adolescenți: recomandările ESH (2009)	Conform raportului al 4-lea privind Diagnosticul, Evaluarea și Tratamentul HTA la copii și adolescenți (2004)
< 90	În limitele normei	În limitele normei
≥ 90 - < 95	Normal înaltă	Prehipertensiune arterială
≥95-99 plus 5 mm Hg	HTA gradul I	HTA gradul I
>99 plus 5 mm Hg	HTA gradul II	HTA gradul II

Tensiunea arterială normal-înaltă înlocuieşte vechiul termen de "prehipertensiune arterială" şi se defineşte ca valori ale TAs şi Tad ≥ de percentila 90, dar şi < percentila 95; Adolescenții cu valori ale TA de 120/80 mmHg sau peste, chiar dacă sunt sub percentila 90, se consideră cu valori înalt normale.

HTA stadiul I: TAs şi/sau TAd cuprinsă între percentilele 95 şi 99 + 5 mmHg;

HTA stadiul II :TAs şi TAd > percentila 99 + 5 mmHg.

Epidemiologie

La nou-născuți, frecvența este de aproximativ 0,2% în prima decadă de viață, crescând la aproximativ 1%, ajungând ca HTA la copii să aibă un procent de la 1,2 până la 13%; iar din acest număr doar 1% necesită medicație.

Etiologie

I. Hipertensiunea arterială esențială

Etiologia este multifactorială fiind produsă de intervenția mai multor gene de susceptibilitate; creşterea valorilor TA este consecința interacțiunii dintre diferite gene sau dintre gene şi factori de mediu. În geneza hipertensiunii arteriale esențiale, ereditatea are o contribuție esențială fiind apreciată chiar la 30-60%; rudele de gradul I ale bolnavilor au un risc de 3-4 ori mai mare de a face HTA comparativ cu populația generală. Fenotipul final rezultă din impactul complex al factorilor de mediu asupra expresiei unui număr variabil de gene.

Factori predispozanți în apariția HTA:

- Vârsta: rară la copiii mici şi des întâlnită la adolescente;
- Rasa: prevalență mai mare la rasa de culoare;
- Obezitatea: în special la copii mari şi adolescenți;
- Aportul alimentar de sare;
- Nicotina determină o creștere a norepinefrinei din terminațiile nervoase adrenergice ceea ce va determina vasoconstricție cu creșteri ale TA;
- Retardul în creșterea intrauterină şi greutatea mică la naștere sunt factori predispozanți importanți în geneza HTA;
- Stresul şi tipul de personalitate au rol predispozant în determinarea puseelor de HTA.

II. Hipertensiunea arterială secundară: este mai frecventă decât HTAE. Principalele cauze care produc hipertensiunea arterială secundară sunt:

Renale:

- glomerulonefrită acută;
- insuficientă renală cronică;
- boala polichistică renală;
- nefropatia de reflux;

Cardiace:

- coarctația de aortă toracică şi/sau abdominală;
- leziuni ale arterei renale şi venei renale;
- cateterizarea arterei ombilicale cu formare de trombus;
- șunt arteriovenos;
- sindrom Williams;

Endocrine:

- feocromocitom;
- alte tumori ale crestei neurale (neuroblastom, ganglio-neuroblastom, ganglioneurinom);
- boala Cushing;
- hiperplazie adrenală congenitală;
- hipertiroidism şi hiperparatiroidism;

Neurologice:

- hipertensiune intracraniană;
- sindrom Guillain-Barre;

Medicamente:

- corticosteroizi sau ACTH;
- contraceptive orale;
- simpaticomimetice;
- droguri interzise (cocaină, etc);
- intoxicația cu vitamina D;
- ciclosporină (inclusiv posttransplant).

* ***Alte cauze***: - neurofibromatoza, displazia fibromusculară, vasculite, obezitate, arsuri etc.

Hipertensiunea arterială secundară

Hipertensiunea secundară este mai frecventă la copii decât la adulți. În cazul înregistrării unei valori crescute tensional, tensiunea arterială trebuie măsurată la toate membrele. Normal, TA este mai mare cu 10-20 mmHg la membrele inferioare decât la membrele superioare.

Semne sau simptome care sugerează afectare renală: hematuria macroscopică, edemele sau oboseala; afectare cardiacă: durere precordială, dispnee de efort, palpitații; simptomele endocrine, reumatologice sunt prezente în hipertensiunea arterială secundară.

Examinarea fizică va căuta semne de HTA secundară:

- aspect general: paloare, edeme faciale şi pretibiale – boală renală;
- tahicardie: în hipertiroidie, feocromocitom, neuroblastom, hipertensiune primară;
- paloare, pete pigmentare: feocromocitom;
- indexul de masa corporală pentru un eventual sindrom metabolic;
- retardul creşterii în greutate ce poate evidenția o insuficiență renală cronică;
- pete café-au-lait, neurofibroame – boala Von Recklinghausen;
- facies în lună plină, hirsutism, obezitate tronculară, striațiuni - sindrom Cushing, terapie cortizonică;
- tumoră palpabilă: în tumoră Wilms, neuroblastom, feocromocitom;
- gât scurt, inserția joasă a parului în regiunea cervicală, mameloane depărtate – sindrom Turner;
- facies elfin, deficit de creştere, retardare mintală – sindrom Williams;
- mărirea în volum a tiroidei, noduli tiroidieni – hiper / hipo –tiroidie;
- virilizare sau ambiguitate - hiperplazia adrenală.

Examenul clinic

Anamneza:

Preadolescentul şi adolescentul cu HTA poate fi complet asimptomatic, boala fiind descoperită întâmplător cu ocazia unui examen de rutină sau atunci când este examinat cu ocazia participării la o competiţie sportivă.

Uneori poate fi prezentă: cefalee, adeseori occipitală, apărută dimineața la trezire, astenie fizică, insomnie, palpitații, precordialgii nespecifice.

- **Antecedente personale**: simptomatologie nespecifică:
  - durere abdominală, hematurie, disurie, polakiurie, nicturie, enurezis (sugestive pentru boală renală sau infecție reno-urinară);
  - edeme faciale sau periferice (nefrită);
  - dureri şi/sau tumefacție articulară;
  - crampe musculare, astenie (hipokaliemie, hiperaldosteronism);
  - pubertate precoce (deficit de hidroxilază).
- **Antecedente neonatale**: cateterizarea arterei ombilicale;
- **Antecedentele familiare**: hipertensiune arterială, ateroscleroză, preeclampsie, toxemie, boală renală, tumori (risc pentru HTA esențială şi boli genetice renale sau endocrine);
- **Antecedente personale**: boli renale (glomerulonefrită, rinichi polichistic, purpură Henoch-Schonlein), lupus eritematos sistemic, infecție de tract urinar, traumatism renal, diabet zaharat, chirurgie cardiacă.

* *Alte informaţii* relevante ce trebuie căutate sunt: prematuritatea, displazia bronhopulmonară, insuficiența creșterii, dietă (inclusiv folosirea cofeinei, consumului de sare), somnul, condiţiile de viaţă şi muncă, fumatul, consumul de alcool

Examenul obiectiv

Examenul aparatului cardiovascular:

- suflu, puls femural absent, TA mai mică la membrele inferioare comparativ cu valorile înregistrate la membrele superioare – coarctaţia de aortă;
- mărirea matității cardiace, tahicardie, hepatomegalie, tahipnee – insuficiență cardiacă;
- suflu la nivelul vaselor mari – arterită, arteriopatie;

Examenul abdomenului:

- sufluri epigastrice – boală reno-vasculară, arterită;
- formațiune tumorală uni sau bilaterală – tumoră Wilms, neuroblastom, feocromocitom, rinichi polichistic;

Examenul neurologic:

- modificări datorate HTA la examenul FO;
- paralizie Bell;
- deficit motor.

Investigații paraclinice:

I. Investigaţii inițiale: în identificarea unei patologii renale/coarctaţii de aortă;

a) Examenul sumar de urină şi urocultura: în general sunt normale, sunt modificate în pielonefritele cronice şi alte boli renale şi se vor efectua la toți copiii cu valori ale TA persistente ≥ decât percentila 95;

b) Dozarea creatininei şi/sau a ureei sanguine ne aduce informații asupra constituirii unei insuficiențe renale.

c) Dozarea K seric permite punerea unui diagnostic de HTA: hipopotasemia se întâlnește în: hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing sau în sindroamele adrenogenitale (deficit de 11 – β hidrolază / 17–hidrolază), precum şi monitorizarea terapiei diuretice.

d) Hipercalcemia sugerează hiperparatiroidism – sindroame MEN1/2.

e) Dozarea acidului uric: valori > 5,5 mg/dl s-au înregistrat la 89% de pacienţi cu HTAE şi la 30% de pacienţi cu HTA secundară, ceea ce atribuie acidului uric un rol important în patogenia HTAE.

f) Examinarea fundului de ochi**:** trebuie efectuat la toţi copiii la care s-au identificat modificări vasculare retiniene:

Stadiul I – îngustarea lumenului arterial;

Stadiul II – scleroza adventicei arterei care capătă aspect strălucitor (fir de argint) şi la încrucișarea cu o venă produce o comprimare (semnul Salus-Gun);

Stadiul III – apariția hemoragiilor retiniene;

Stadiul IV – apariția edemului papilar.

g) Radiografia toracică: poate aduce informații despre o eventuală hipertrofie ventriculară stângă (arcul inferior stâng bombat, indice cardiotoracic mai mare de 0,5).

h) Electrocardiograma: poate arăta o mare varietate de modificări, de la aspecte morfologice normale până la semne de dilatație atrială stângă şi/sau hipertrofie ventriculară stângă şi modificări ale segmentului ST şi undei T.

i) Ecocardiografia: este necesară în depistarea HVS; se impune evaluarea:

- grosimii peretelui posterior al VS şi/sau grosimea SIV;
- raportul SIV/peretele posterior al VS;
- masa VS - prin folosirea ecocardiografiei, hipertrofia VS a fost depistată la 34-38% din copiii şi adolescenții având HTA netratată;
- indicele de masă a VS - majoritatea celor cu valori ale TA peste percentila 90% aveau un index de masă ventriculară stângă mai mare de 51 g/m2 suprafață corporală.

II. Evaluarea paraclinică ulterioară:

- se impune atunci când sunt necesare depistarea cauzelor secundare ale HTA:

* Ecografia renală şi examen Doppler al arterelor renale;
* Cistoureterografie micţională;
* Scintigrafie renală;
* Tomografie computerizată renală şi de glande suprarenale;
* Concentrația urinară a catecolaminelor, metanefrinelor, acidului vanil-mandelic, dozarea catecolaminelor plasmatice;
* Activitatea reninei plasmatice;
* Nivelul aldosteronului în plasmă şi urină pe 24 ore;
*Dozarea cortizolului în urina pe 24 ore.

Managementul în HTA esențială

I. Tratamentul nonfarmacologic:

Modificarea stilului de viață:

- Dieta alimentară:

Reducerea aportului de sodiu: regim hiposodat; se va evita adăugarea de sare în mâncare, cât şi alimentele cu conținut crescut în sare. Consumul de sare în copilărie poate afecta tensiunea arterială la adolescent. Recomandările actuale pentru o dietă adecvată în sare este de 1,2 g/zi la copii de 4-8 ani şi 1,5 g/zi la cei peste 8 ani.

Reducerea aportului de lipide cu acizi grași saturați: unt, smântână, ulei, carne grasă;

Reducerea aportului alimentar printr-o dietă hipocalorică la pacienții obezi.

- Activitate fizică:
  - Se va evita sedentarismul, cu limitarea timpul alocat la TV/Computer, sub 2 ore pe zi;
  - Efectuarea exercițiilor fizice de intensitate moderată, susținută, 30-60 de minute, 3-5 zile/săptămână;
  - Folosirea scărilor şi evitarea utilizării ascensorului;

Pacienții care realizează o scădere a greutății cu 10 % prezintă o scădere a tensiunii arteriale de la 8 la 12mmHg.

- Oprirea fumatului şi a consumului de alcool

II. Tratamentul farmacologic:

Principii:

Tratamentul antihipertensiv la copil se adresează în principal HTA secundare şi răspunsului insuficient la modificarea stilului de viață.

Inițial, tratamentul medicamentos va fi ca monoterapie; ulterior, dacă se impune o asociere medicamentoasă, se vor administra agenți terapeutici cu mecanism de acțiune diferit.

Tratamentul are ca scop reducerea TA:

- < percentila 95 : HTA necomplicată/fără afectare organic secundară;
- < percentila 90: în cazul unor afecțiuni asociate: polichistoză renală, diabet zaharat.

Indicațiile terapiei farmacologice

1) Hipertensiunea severă simptomatică: terapia de urgenţă se indică în condițiile în care valorile TA depășesc de 1,2 – 1,5 percentila 95 (criza hipertensivă);
Necesită spitalizare în terapie intensivă pentru monitorizare şi susținerea funcțiilor vitale.

2) HTA secundară în afecțiunile renale: atât de cauză renoparenchimatoasă, cât şi renovasculară;

3) HTA persistentă în urma măsurilor non-farmacologice;

4) HTA cu afectare organică: HVS, hipertrofia SIV;

5) Diabet zaharat tip 1 / tip 2;

6) Istoric familiar de HTA cu debut precoce al complicațiilor hipertensiunii;

7) Copil cu dislipidemie şi/sau care asociază alt factor de risc cardiovascular.

Când este indicată terapia farmacologică, aceasta va fi inițiată cu un singur medicament. Odată ajunși la limita superioară a dozei sau dacă apar efecte adverse se va asocia un al doilea medicament antihipertensiv din altă clasă. La copil se folosesc medicamente din clasa: inhibitorilor enzimei de conversie, blocanţi ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, blocante ai canalelor de calciu şi diuretice .

Dozele vor fi ajustate şi la nevoie se va asocia un al doilea sau al treilea antihipertensiv în vederea obținerii unei valori țintă a TA care sa fie < percentila 90 pentru vârstă şi sex.

La copiii cu HTA primară necomplicată, în special la supraponderalii care au scăzut în greutate, se practică terapia „step-down“, care presupune o scădere graduală a dozelor după o perioadă în care valorile tensiunii arteriale au fost normale. Trebuie asociate medicamente cu mecanism complementar (inhibitori de enzimă de conversie + diuretice, vasodilatatoare + diuretice sau beta blocante).

Pentru copiii cu hipertensiune primară necomplicată şi fără afectarea organelor țintă, scopul tratamentului este menținerea tensiunii arteriale sub percentila 95 pentru sex, vârstă şi greutate, iar la copiii cu diabet zaharat, boli cronice renale sau cu afectarea organelor țintă, tensiunea arterială trebuie menținută sub percentila 90.

În boala cronică renală fără proteinurie – valoarea țintă ideală a TA va fi < percentila 75, iar la cei cu proteinurie – valoarea țintă va fi < percentila 50. Sistarea tratamentului se va face treptat, scăzând progresiv doza.

În feocromocitom, adenom adrenocortical, sindrom Cushing se practică rezecția chirurgicală a tumorii, cu normalizarea valorilor tensiunii arteriale.

În stenoza arterelor renale datorată displaziei fibromusculare se practică angioplastia percutanată cu balon, cu rată de vindecare de 50%.

Hipertensiunea arterială severă cu tensiune arterială peste percentila 99, apare la copiii cu boli cronice renale nediagnosticate şi necesită tratament prompt. Urgențele hipertensive trebuie tratate cu medicamente i.v., țintind să scadă tensiunea arterială cu 25% în primele 8 ore după prezentare şi apoi gradual, normalizând tensiunea în 24-48 de ore.

Alegerea antihipertensivelor:

1) Adolescenții băieți:

- IECA / ARA II – în monoterapie sau în asociere cu inhibitorii calcici. Asocierea amlodipinei cu benazepril se poate administra la copiii obezi care au valori crescute ale glicemiei şi ale trigliceridelor.
- Calciu blocantele şi IECA sunt o alegere bună în egală măsură ca tratament inițial.
- IECA şi diureticele sunt o asociere reușită, întrucât diureticele potențează acțiunea IECA. Asocierea este contraindicată la pacienții obezi cu acanthosis nigricans, întrucât ar putea cauza diabet.

2) Adolescente fete / aflate la vârstă fertilă:

- Calciu – blocantele : amplodipina /nifedipină;
- Diureticele și beta blocantele sunt o alegere sigură, însă trebuie monitorizat nivelul glicemiei în eventualitatea creșterii;
- IECA/ARA II nu ar trebui administrate la pacientele adolescente, deoarece sunt cunoscute cu potențial efect teratogen.

3) În funcție de altă patologie asociată:

a) Migrene: sunt preferate beta blocantele sau calciu blocantele. Beta blocantele ar fi mai eficiente în prevenirea migrenelor decât blocantele de calciu.

b) Astm bronşic: de primă intenție se administrează blocante de calciu. ARA II şi diureticele pot fi de asemenea administrate. IECA pot avea ca efect secundar tusea seacă persistentă ceea ce la pacientul cu astm bronşic poate cauza o criză de bronhospasm.

c) Hipertiroidie/Tahicardie: se administrează beta blocante.

d) Diabet zaharat: IECA/ARA II sunt preferate. Se contraindică diureticele tiazidice şi beta blocantele întrucât se asociază cu nivele crescute ale glicemiei.

e) Insuficiență renală: se administrează IECA/ARA II.

IV.10. INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA NOU-NĂSCUT, SUGAR ȘI COPIL

Șef Lucrări Dr. Alina-Costina Luca

Definiție

Insuficiența cardiacă este caracterizată prin incapacitatea cordului de a-și modifica debitul pentru a acoperi nevoile metabolice ale organismului.

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic definit prin simptome și semne tipice:

1) Simptome tipice de insuficiență cardiacă:

- *Dispnee de repaus sau de efort*
- *Fatigabilitate*
- *Oboseală*
- *Edeme periferice*

2) Semne tipice de insuficiență cardiacă:

- *Tahicardie*
- *Tahipnee*
- *Raluri umede*
- *Revărsat pleural*
- *Edeme periferice*
- *Hepatomegalie*
- *Dilatarea jugularelor* – greu de apreciat la sugar, având ca echivalent bombarea fontanelei anterioare.

Etiologia insuficienței cardiace este diferită în funcție de vârstă (in utero, nou-născut, sugar, copil și adolescent):

Tabel 4.2. Cauzele insuficienței cardiace *in utero*

ARITMII	Supraîncărcare de volum	Tulburări miocardice primare	Tulburări secundare
TPSV Flutter atrial Fibrilație atrială Tahicardie ventriculară BAV complet	Insuficiența valvulară atrioventriculară din canalul atrioventricular Anomalia Ebstein Malformații atrioventriculare	Fibroelastoza miocardică Boli de stocare a glicogenului miocardita	Transfuziile feto-materne, sindrom transfuzat-transfuzor Sindrom de izoimunizare în sistem Rh Talasemia Anemia hipoplastică

Tabel 4.3. Cauze ale insuficienței cardiace la nou-născuți

Supraîncărcarea de volum	Supraîncărcarea de presiune	Aritmii
PCA DSV Trunchi arterial comun Canal atrioventricular Retur venos pulmonar total	Cord stâng hipoplazic Coarctație de aortă Stenoză aortică valvulară.	

Tabel 4.4. Cauze de insuficiență cardiacă la sugar și copil mic

Supraîncărcare de volum	Boli miocardice primare	Tulburări secundare
DSA Canal atrioventricular	Cardiomiopatie Fibroelastoza Endocardică, Miocardita Boala Pompe Sindromul Kawasaki	Hipoxie cronică Hipertensiune Hipotiroidism/hipertiroidism, Boală renală Insuficiență suprarenală
Tabel 4.5. Cauze de insuficiență cardiacă la copil și adolescent		
Malformații cardiace congenitale neoperate / operate		

Clasificare

La copilul mare şi adolescent se utilizează clasificarea funcțională **NYHA**, după simptomele legate de capacitatea funcțională:

- *CLASA I* – fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce oboseală, palpitații sau dispnee.
- *CLASA II* – ușoară limitare a activității fizice. Pacientul este asimptomatic în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină oboseală, palpitații şi dispnee.
- *CLASA III* – marcată limitare a activității fizice. În repaus bolnavul este asimptomatic, dar o activitate fizică mai ușoară decât cea obișnuită produce oboseală, palpitații, dispnee.
- *CLASA IV* – pacientul este incapabil de a desfășura orice activitate fizică, fără disconfort. Simptomele de insuficiență cardiacă apar în repaus. Disconfortul crește la orice activitate fizică.

La sugar şi copilul mic este utilă **clasificarea Ross** (1994, modificată în 2003):

- *CLASA I* – asimptomatic.
- *CLASA II* – tahipnee marcată sau transpirații discrete în timpul alăptării. La copilul mai mare dispnee de efort.
- *CLASA III* – tahipnee şi transpirații marcate în timpul alimentației. Alimentarea prelungită sau întârzierea creşterii apar din cauza insuficienței cardiace. La copilul mai mare, dispneea este mai intensă la efort.
- *CLASA IV* – tahipnee, tiraj, geamăt, dispnee şi transpirații în repaus.

Tabloul clinic este esențial pentru stabilirea diagnosticului.

→*Anamneza* poate stabili un istoric de infecții respiratorii repetate, tuse cronică şi/sau wheezing, toleranță scăzută la efort asociată cu tuse şi/sau wheezing, creşterea insuficientă/scădere în greutate, alimentația este dificilă şi asociată cu tahipnee, transpirații excesive, anorexie, grețuri, vărsături;

→*Examenul fizic* - semnele şi simptomele clinice în insuficiența cardiacă congestivă pot fi clasificate în trei categorii:

- Manifestări clinice cauzate de disfuncția miocardică sau de mecanismele compensatorii: cardiomegalie, tahicardie sinusală, hipotensiune arterială, puls paradoxal, ritmuri de galop, puls alternant, extremități reci, marmorate eventual, transpirații excesive, cianoză de tip periferic.

- Manifestări cauzate de congestie pulmonară – semne de insuficiență ventriculară stângă – dispnee cu tahipnee, geamăt, bătăi ale aripioarelor nazale, dispnee la efort sau dispnee paroxistică, wheezing, tuse cronică, raluri umede, cianoză.
- Manifestări cauzate de congestia sistemică – semne de insuficiență ventriculară dreaptă – hepatomegalie, turgescența jugularelor, edeme periferice, hidrocora, ascită și anasarcă generalizată.

Investigații paraclinice

- Hemoleucograma cu determinarea hemoglobinei, hematocritului şi a numărului de hematii;
- VSH şi proteina C reactiva cu valori crescute;
- Bilanțul electroliților serici: hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie, hipocloremie şi creşterea bicarbonatului de sodiu;
- Evaluarea biomarkerilor cardiaci şi renali pentru a putea aprecia severitatea insuficienței cardiace, spre a putea conduce tratamentul acesteia.
- Evidențierea unei disfuncții hepatice produsă prin hepatocitoliză, prin deficit de sinteză sau colestază poate fi pusă pe seama insuficienței cardiace.
- În insuficiența cardiacă acută sunt obligatorii testarea oxigenării (pO_2), compensării pulmonare (pCO_2), echilibrului acido-bazic şi al deficitului de baze.

Electrocardiograma poate evidenția: hipertrofie ventriculară stângă sau dreaptă, aritmii (TPSV, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară), modificările de fază terminală (ce pot sugera o miocardită sau o afectare ischemică), alternanță electrică cu voltaj alternativ al undei P, complexului QRS și undei T (pericardită).

Radiografia toracică poate evidenția indice cardio-toracic crescut, vascularizație pulmonară accentuată, precum şi patologii asociate.

Ecocardiografia: permite evaluarea funcției sistolice şi diastolice prin intermediul următorilor parametri: diametrul telediastolic şi diametrul telesistolic, dimensiunea atriului stâng, grosimea SIV şi a peretelui lateral al ventriculului stâng.

- Fracția de ejecție a ventriculului stâng redusă (< 45-55%) – semnifică o disfuncție diastolică.
- Fracția de scurtare redusă (< 25%) – semnifică o disfuncție sistolică.
- Velocitatea maximă de regurgitare tricuspidiană - semnifică o presiune sistolică crescută în ventriculul drept, cu suspiciunea de hipertensiune pulmonară.

Tratament

1) **Tratamentul cauzelor sau factorilor** care contribuie la dezvoltarea insuficienței cardiace

- corectarea bolilor subiacente și a patologiei valvulare;
- hipertensiunea arterială→ tratamentului antihipertensiv;
- tulburări de ritm sau de conducere→ antiaritmice sau implantul de pacemaker;
- hipertiroidism→ antitiroidiene de sinteză;
- febra → antipiretice;
- infecție concomitentă→ tratament antibiotic;
- anemie→ transfuzie de masa eritrocitară pentru a crește hematocritul mai mult de 35%;

2) Măsuri generale

- Poziția de decubit cu trunchiul ridicat la 30˚;
- Oxigenoterapie când saturația oxigenului în aerul atmosferic este < 90%; trebuie exclusă prezența malformației congenitale de cord ductodependente, la care administrarea de oxigen poate determina închiderea canalului arterial;
- Monitorizarea curbei ponderale; instituirea unui aport caloric semnificativ mai mare (150-160 kcal/kg/zi) pentru sugarii cu ICC;
- La copiii mai mari, este recomandată restricția de sare (< 0,5g/zi); repausul la pat este o componentă importantă în managementul IC, iar disponibilitatea televizorului și jocurile pe calculator asigură repausul la pat al acestei grupe de vârstă;
- Dacă insuficiența respiratorie însoțește insuficiență cardiacă, intubația și ventilația cu presiune pozitivă sunt uneori necesare. Apariția insuficienței respiratorii este factorul esențial care decide corecția chirurgicală după stabilizarea funcției respiratorii.
- Supliment de potasiu 2,5 mmol/kgc/zi; această măsură este contraindicată dacă se utilizează diuretice antialdosteronice (spironolactonă) sau inhibitori ai enzimei de conversie;
- Supliment de proteine, vitamine şi minerale (fier şi calciu);
- Supliment de L-carnitină şi seleniu;
- Măsurarea greutății zilnice este esențială la pacienții spitalizați.

3) Tratamentul farmacologic

Trei clase majore de medicamente sunt utilizate în mod obișnuit în tratamentul ICC la copii: agenți inotropi, diuretice și agenți de reducere ai postsarcinii.

A. Diureticele

Diureticele rămân agentul terapeutic principal pentru controlul stazei pulmonare și sistemice. Diureticele reduc presarcina prin reducerea congestiei, dar nu îmbunătățesc debitul cardiac și contractilitatea miocardului. Există trei clase principale de diuretice care sunt disponibile în comerț.

- Diureticele tiazidice (clorotiazide, hidroclorotiazide) care acționează la nivelul tubilor proximali și distali; nu se mai utilizează.
- Diureticele cu acțiune rapidă, cum ar fi furosemidul și acid etacrinic. Ele acționează în primul rând la nivelul ansei lui Henle (diuretice de ansă).
- Antagoniștii de aldosteron acționează asupra tubului distal inhibând schimbul de sodiu și potasiu.

Tabel 4.6. Diuretice utilizate în insuficiența cardiacă

MEDICAMENT	Cale de administrare	Doza
TIAZIDE		
Clorotiazida	p.o.	20-40 mg/kg/zi în 2-3 doze
Hidroclorotiazida	p.o.	2-4 mg/kg/zi în 2-3 doze
DIURETICE DE ANSĂ		
Furosemid	i.v.	1 mg/kg/doză
	p.o.	2-3 mg/kg/zi în 2-3 doze
ANTIALDOSTERNICE		
Spironolactona	p.o.	1-3 mg/kg/zi în 2-3 doze

Efectele adverse ale diureticelor constau în dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice:

- hipokalemia
- alcaloza hipocloremică.

B. Tratamentul inotrop pozitiv

Se recomanda numai în ICC critică, la pacienții cu disfuncție renală (copiii cu coarctație de aortă) sau imediat postoperator pentru corectarea MCC.

Această clasă de medicamente include: dopamină, dobutamină, izoproterenol și epinefrina.

Tabel 4.7. Medicamente inotrop pozitive în ICC

MEDICAMENT	Doza de administrare
Epinefrină	0,1 – 1 μg/kg/min iv
Izoproterenol	0,1-0,5 μg/kg/min iv
Dobutamină	2 -8 μg/kg/min iv
Dopamină Efect: • Vasodilatator renal • Inotrop • Vasoconstrictor	5-10 μg/kg/min iv 2 -5 μg/kg/min 5 -8 μg/kg/min 15 -20 μg/kg/min

C. Glicozide digitalice

Digitalicele cresc contractilitatea miocardică, au acțiune inotrop pozitivă, parasimpaticomimetică cu încetinirea frecvenței cardiace, reducerea conducerii sinoatriale și atrioventriculare.

Tabel 4.8. Glicozide digitalice folosite în ICC

Vârstă	Doza de încărcare	Doza de întreținere
Prematur	20 μg/kg	5 μg/kg/zi
Nou-născut	30 μg/kg	8 μg/kg/zi
< 2 ani	40-50 μg/kg	10-12 μg/kg/zi
>2 ani	30-40 μg/kg	8-10 μg/kg/zi

D. Agenți de reducere a postsarcinii

Au rol în tratamentul copiilor cu ICC secundară malformațiilor cu șunt stânga –dreapta (DSV, CAV, PCA). La această grupă de pacienți, captoprilul și hidralazina și-au dovedit eficacitatea. Agenții de reducere ai postsarcinii pot fi împărțiți în trei grupe, în funcție de locul de acțiune: arteriodilatatoare, venodilatatoare și vasodilatatoare mixte.

E. β blocanții

În anul 2001, Bruns și colab. au arătat că carvedilolul s-a dovedit a fi benefic la copiii cu cardiomiopatie dilatativă. Doza inițială este de 0,09 mg.kg în două prize, fiind crescută treptat până la 0,36 și 0,75 mg/kg (doza maximă de 50 mg/zi).

Carnitina și-a dovedit eficacitatea în unele cazuri de cardiomiopatie, în special cei cu semne sugestive pentru tulburări ale metabolismului.

Tabel 4.9. Agenți de reducere ai postsarcinii	
Medicamente	**Doza**
Arteriodilatatori HIDRALAZINA	i.v.: 0,15- 0,2 mg/kg/doza (max 20 mg/doză) p.o.: 0,75-3 mg/kg/zi (max 200 mg/doză), administrat în 2-4 doze
Venodilatatori NITROGLICERINA	i.v.: 0,5 μg/kg/min (max 6 μg/kg/min)
Vasodilatator mixt CAPTOPRIL	p.o.- nou-născut: 0,15-0,3 mg/kg (doza maximă: 6 mg/kg/zi) - sugar: 0,3- 0,5 mg/kg (doza maximă: 6 mg/kg/zi) - adolescent: 12,5-25 mg, creșterea săptămânală cu 25 mg/doză (doza maximă: 450 mg/zi)
ENALAPRIL	p.o. 0,1 mg/kg
NITROPRUSIAT	i.v. 0,3-0,5 μg/kg/min (doza maximă 10 μ/kg/min)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Buchhorn R. Hulpke-Wette M, Hilgers R et.al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. *International Journal of Cardiology*, Volume 79, 2001: 167–173
2. Condo M, Evans N, Bellu R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(1):F35-8
3. Dimitriu AG, Condurache T. Pericardite. în: Eugen Pascal Ciofu, Carmen Ciofu. *Pediatrie*- tratat. Ed. Medicala, 2001: 391-398
4. Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes T. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*. 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2012
5. Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Läer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD007037.
6. Hsu DT. Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure in Children în *Heart Failure Clinics* Volume 6, 2010: 415–432
7. Iordache C, *Tratat de Pediatrie*, Editura "Gr.T.Popa" Iaşi, 2011
8. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):2995-3014.
9. Johri AM, Rojas CA, El-Sherief A, Witzke CF, Chitty DW, Palacios IF, et al. Imaging of atrial septal defects: echocardiography and CT correlation. *Heart*. 2011;97(17):1441-53.
10. Kantor PF et.al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines în *Canadian Journal of Cardiology*. Volume 29, 2013:1535–1552
11. Luca AC. Insuficența cardiacă congestivă la copil în: Iordache, C. *Tratat de pediatrie*. ediția I, editura Gr.T.Popa U.M.F. Iași, 2011: 438-446
12. Mehra MR. Optimizing outcomes in the patient with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(3):571-9.

13. Mitchell BJ, Brown SC. Management of severe aortic valve stenosis in the neonate: neonatal aortic valve stenosis. *SA Heart*. 2014;11:4-11
14. Mouledoux JH, Walsh WF. Evaluating the Diagnostic Gap: Statewide Incidence of Undiagnosed Critical Congenital Heart Disease Before Newborn Screening With Pulse Oximetry. *Pediatric Cardiology* 2013;34:1680-1686
15. Nadas AS, Fyler DC. Hypoxemia. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. *Nada's pediatric cardiology*, 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:97–101
16. Newman TB. Etiology of ventricular septal defects: an epidemiologic approach. *Pediatrics*. 1985;76(5):741-9.
17. O'Connor M.J., Rosenthal D.N. Outpatient Management of Pediatric Heart Failure, *Heart Failure Clinics*, Volume 6, 2010: 515–529
18. Park MK. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*, ediția 6, Elsevier, 2014: 455-460
19. Porter CJ, Feldt RH, Edwards WD, et al. Atrial septal defects. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. 2001. Vol 1: 603-17.
20. Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med*, 2001;29:S237-40
21. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, et al. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(4):F244-7
22. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(2):59-64.
23. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Feb. 70(2):59-64.
24. Yee L. Cardiac emergencies in the first year of life. *Emerg Med Clin* North Am 2007;25:981–1008

Capitolul V

HEMATOLOGIE ȘI ONCOLOGIE

Ingrith Miron, Anca Ivanov, Adriana Mocanu, Oana Teslariu, Silvia Dumitraş, Mădălina Schmidt, Antonela Ciobanu, Ivănescu Camelia, Andrada Druică, Mirabela Subotnicu, Rada Popescu

ANEMIILE ÎN PEDIATRIE

Anemia se defineşte prin scăderea concentraţiei hemoglobinei sub valorile normale acceptate, la copii acest lucru traducându-se prin scăderea hemoglobinei sub valoarea corespunzătoare -2DS sub media valorii hemoglobinei pentru vârstă.

Tabel 5.1.	**Valori normale ale hemoglobinei**	
Vârsta	**Hemoglobină (g/dl)**	
	Media	-2DS
Nou-născut la termen	16.5	13.5
1 lună	13.9	10.7
6 luni	12.6	11.1
6 luni - 2 ani	12.0	10.5
2 ani - 6 ani	12.5	11.5
6 ani -12 ani	13.5	11.5
12 ani -18 ani (băieți)	14.5	13.0
12 ani-18 ani (fete)	14.0	12.0

Anemia se clasifică morfologic, după dimensiuni (volumul eritrocitar mediu), în: microcitară, normocitară şi macrocitară. Anemiile hemolitice şi anemia feriprivă sunt anemii microcitare. Anemia normocitară apare în boli cronice, hemoliză, aplazia medulară, sau ca sindrom paraneoplazic în unele malignități. În funcţie de numărul reticulocitelor anemiile se pot clasifică în: regenerative (cu reticulocite crescute) sau aregenerative (cu reticulocite scăzute). Anemiile regenerative sunt: posthemoragice, hemolitice, unele anemii inflamatorii iar cele aregenerative: aplaziile sau alte afecţiuni medulare. Anemiile macrocitare apar în deficitul de folaţi şi vitamina B12 sau în afecţiuni tiroidiene.

V.1. ANEMIA FERIPRIVĂ

Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov
Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron

Anemia feriprivă apare când depozitele de fier sunt în scădere. Deficienţa de fier continuă să fie cea mai comună formă de deficienţă din lume, iar anemia feriprivă reprezintă aproximativ 50% din totalul cazurilor de anemie.

Cauzele anemiei feriprive pot fi:

- aport inadecvat de fier,

- absorbţie deficitară,

- necesităţi crescute de fier,

- pierderi importante.

La sugari factorii predispozanţi pentru deficienţa de fier sunt depozitele scăzute ale mamei şi alimentaţia inadecvată. Biodisponibilitatea fierului din laptele de mamă este net superioară (49%) celui din laptele de vacă astfel încât sugarii alăptaţi artificial şi diversificaţi tardiv/incorect pot dezvolta anemie feriprivă. Fierul din alimente de origine animală (gălbenuş de ou, carne, ficat) are o rată a absorbţiei net superioară faţă de fierul din surse vegetale (salată, spanac).

Stabilirea diagnosticului necesită confirmarea anemiei prin analize de laborator (hemoglobină scăzută) şi evidenţierea depozitelor scăzute de fier. Prin efectuarea unei hemoleucograme complete se evidenţiază valoarea volumului eritrocitar mediu. Deşi anemia feriprivă este cauza cea mai frecventă de anemie microcitară, un procent de 40% dintre aceste anemii sunt normocitare. Anemia microcitară prin carența fierului trebuie diferențiată de alte tipuri de anemie feriprivă : statusul inflamator cronic, intoxicaţia cu plumb, talasemia, anemia sideroblastică. Este necesară dozarea feritinei la toţi pacienţii cu anemie microcitară, fiind marker-ul cel mai fidel al deficienţei de fier. În anemia feriprivă prin carență feritina este scazută, capacitatea totală de legare a fierului este crescută, fierul seric este scăzut, iar saturaţia transferinei este scăzută. În anemia inflamatorie feritina este crescută.

Se consideră că deficienţa de fier se instalează în 3 etape: depleţia fierului, eritropoieză feriprivă, anemie feriprivă.

În prima etapă depozitele de fier sunt scăzute, fapt reflectat prin scăderea feritinei. În a 2-a etapă receptorul transferinei va avea nivele crescute în plasmă, reflectând nevoile crescute de fier. Nivelul receptorului transferinei este un test indirect al eritropoiezei şi are avantajul că nu este modificat în stările inflamatorii cronice. În a 3-a etapă valoarea hemoglobinei este scăzută, pe frotiul de sânge periferic se observă anizocitoză, VEM este scăzut iar lărgimea distribuţiei eritrocitelor este crescută.

Există markeri noi, hepcidina şi feroportina. Hepcidina este un oligopeptid important în evaluarea metabolismului fierului. Fierul reglează homeostazia hepcidinei. Creşteri ale nivelului de fier din plasmă și depozitarea fierului stimulează producerea de hepcidină care blochează absorbția fierului din dietă și depozitarea ulterioară. Hepcidina este scăzută în plasmă și urină, în cazul deficienței de fier; în comparație cu hematocritul sau hemoglobina, scăderea hepcidinei este un marker precoce al deficienţei de fier împreună cu saturarea transferinei şi feritina.

Hepcidina în urină poate fi măsurată, probele pot fi relativ ușor colectate de la sugari și copii. Hepcidina îndeplinește funcțiile sale prin interacțiunea hepcidina-feroportină. Celulele epiteliale intestinale și macrofagele reticuloendoteliale folosesc același transportor, feroportina, pentru a transporta fierul în plasmă.

Tablou clinic

Anemia feriprivă se instalează treptat astfel încât mecanismele adaptative ale organismului intervin, iar pacientul tolerează bine această condiţie patologică, uneori chiar la valori ale Hb de sub 7g/dl. Paloarea este cel mai frecvent semn, evidențiabilă la nivelul tegumentelor și mucoaselor, mai ales la nivelul buzelor, pavilionului urechii, palmelor, plantelor. Alte simptome importante ţin de tractul digestiv:

- anorexia, cel mai precoce simptom, determină stagnarea creşterii în greutate,
- pica (ingestie compulsivă de pământ-geofagia, gheaţă - pagofagia),
- glosita atrofică (sindrom Plummer - Vinson),
- disfagia,
- aciditate gastrică scăzută,
- sindrom de malabsorbţie.

Simptomele care ţin de afectarea sistemului nervos central (urmare a hipoxiei) sunt foarte frecvente la copii: iritabilitate, astenie, tulburări de comportament, întârziere în achiziţiile motorii şi mentale, deficit de atenţie, performanţe şcolare scăzute, spasmul hohotului de plâns, hipotonie musculară.

Alt semn foarte sugestiv în carenţele cronice este modificarea fanerelor (păr uscat şi friabil, koilonichie, piele uscată). Alte semne pot fi: scăderea imunității specifice caracterizată prin infecții respiratorii, otice și digestive repetate, splenomegalie.

Tratament

Tratamentul anemiei feriprive constă în profilaxie şi tratament curativ:

1. Profilaxia

La sugari următoarele măsuri sunt eficiente:

- profilaxia anemiei materne în timpul gestației;
- clamparea tardivă a cordonului ombilical la naştere;
- menţinerea alimentaţiei naturale pentru cel puţin 6 luni;
- utilizarea unei formule de lapte îmbogăţite cu fier (4-8 mg/l) şi introducerea alimentelor bogate în fier odată cu începerea diversificării (6 luni);
- introducerea cerealelor în alimentaţie după vârsta de 6 luni, sau, mai precoce în cazurile de risc crescut;
- suplimentarea cu fier la copilul cu greutate mică la naştere: 2-3mg/kg/zi-adăugarea vitaminei C (favorizează absorbţia fierului) sau a alimentelor bogate în vitamina C: carne,

legume verzi, sucuri citrice; evitarea principiilor care inhibă absorbţia fierului (oxalaţi, fitaţi, fosfaţi, calciu, celuloză);

- evitarea laptelui de vacă până la vârsta de 1 an şi limitarea consumului acestuia la maximum 500 ml/zi, după vârsta de 1 an.

2. Terapia curativă

Terapia orală

Formule folosite:

- *complex de hidroxid de fier (III) polimatozat* (Ferrum Hausmann: 1ml=20pic; 1pic=2,5mg)
- *preparate de săruri feroase* – sulfat, fumarat etc.

Doza curativă este de 5-10mg/kg/zi Fe elemental, fracţionat în 2-3 administrări orale, de preferinţă între mese. Actualmente se mai folosesc fierul bisglicinat, fierul lipozomal (lipofer) cu biodisponibilitate si absorbție crescute. Tratamentul trebuie continuat până la normalizarea hemoglobinei, apoi încă 6-8 săptămâni pentru refacerea depozitelor.

Verificarea răspunsului la tratament se face pe baza unor criterii evolutive:

- hiperplazie eritroidă medulară;
- corectarea fierului enzimatic în 24 ore;
- criza reticulocitară, apărută în mod obișnuit la 7-10 zile de la începerea tratamentului
- sau chiar mai curând la unii pacienți (3-4 zile);
- refacerea hemoglobinei în aproximativ 30 zile;
- formarea depozitelor 2-3 luni.

Terapia parenterală

Aceasta are indicaţie în cazul complianţei scăzute la terapia orală, la copii cu boli intestinale care diminuă absorbția (inflamatorii, diaree cronică), intoleranţă la preparatele orale de fier.

Doza necesară se calculează după formula:

$$\text{Fe} = \frac{(\text{Hb N} - \text{Hb reală})}{100} \times vol.sanguin \times 3{,}4 \times 1{,}5$$

Vol. Sanguin = 80ml/kgc

3,4 = indice de conversie a gramelor de Hb în mg Fe

1,5 = factor de multiplicare pentru rezervele tisulare

Fe injectabil: Fe sucroză = 20 mg Fe elemental, fără a depăşi 100mg/zi.

Transfuzia de sânge se face în caz de anemie severă (Hb<7g/dl), în doză de 5-10ml/kg/zi masă eritrocitară deleucocitată, iradiată pentru virusuri (virusurile hepatitice, HIV, citomegalie)

V.2. ANEMIA MEGALOBLASTICĂ

Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov
Dr. Andrada Druică

Anemiile megaloblastice sunt caracterizate prin anumite modificări ale formei eritrocitului şi stadiului de maturare a acestuia. Acest tip de anemie este rar la copii. Hematiile sunt mai mari decât normalul, adeseori de formă ovală cu modificări vizibile pe frotiul de sânge periferic, unde se observă, de asemenea şi neutrofilele hipersegmentate ca urmare a deficienţei de acid folic, vitamin B12 sau alte defecte în sinteza ADN-ului. Există şi alte cauze de anemii macrocitare: alcoolism, hemoragii, boli hepatice, anemii aplastice, mielodisplazii, hipotiroidism, megaloblastoze induse de medicamente (analogi purinici – 6 mercaptopurina, azatioprina, analogi pirimidinici,etc.). Cauze ale deficienţelor de acid folic şi vitamina B12: aport insuficient, deficit de absorbţie congenital sau dobândit (al vitaminei B12- insuficienţa de factor intrinsec sau a absorbţiei în intestinul subţire; al acidului folic – deficit de folate-acid-binding protein, celiakie, rezecţie gastrică sau intestinală, boala Whipple); tulburări de transport; tulburări ale metabolismului acidului folic sau al vitaminei B12 (aciduria metil malonică, afecţiuni hepatice, malnutriţie); necesar crescut.

Manifestări clinice

Copiii cu anemie megaloblastică prezintă semne puţin specifice, comune şi altor tipuri de anemie: paloare, oboseală, anorexie, congestia mucoasei bucale. Pot prezenta manifestări digestive – vărsături, diaree cronică, icter. Semnele şi simptomele neurologice sunt particularitatea deficienţei de vitamina B12 şi pot apărea în absenţa manifestărilor hematologice. Acestea sunt: întârziere sau pierderea achiziţiilor neuro-motorii, apatie/iritabilitate, mişcări atetozice, hipotonie, ROT diminuate, parestezii ale membrelor, tulburări de mers, convulsii.

Teste de laborator

Hemoglobina este scăzută, iar VEM>110 μ^3; pe frotiul de măduvă osoasă se evidenţiază: megaloblastoză, mitoze frecvente. Nivelul seric de vitamina B12 este scăzut, acidul metilmalonic urinar este crescut. Alte teste utile în anemia megaloblastică: anticorpi anti-factor intrinsec, test Schilling, endoscopia gastrică cu biopsie gastrică.

Tratament

- preventiv: în rezecţii ileale, gastrice se administrează vitamina B12 profilactic.

- curativ constă în administrarea parenterală de vitamina B12 în doză 25-100 µg/zi la debut, 2-3 săptămâni, apoi 100 µg/zi, de 2 ori/săptămână. Necesarul fiziologic de vitamina B12 este de 1-5 µg/zi. Dacă deficitul neurologic este deja instalat se administrează 1 mg/zi, intramuscular, zilnic, pentru cel puţin 2 săptămâni. Cianocobalamina se administrează o dată/săptămână în doza de 500 µg pe tot parcursul vieţii (în deficienţa congenitală). Reticulocitoza începe la 4-5 zile. Doza de folat este cuprinsă între 1 mg/zi - 5 mg/zi. Alimentele bogate în vitamina B12 sunt: ficat, carne de vită şi de porc, rinichi. Alimentele în care se găseşte acidul folic sunt: ficatul, rinichii, legumele verzi (spanac, broccoli), drojdie, pepene galben, dovleac, avocado, fasole verde, mazăre. La fel ca şi în cazul fierului, cantitatea de acid folic absorbită depinde de sursa lui (doar 25 - 50 % din acidul folic consumat este absorbit).

V.3. ANEMII HEMOLITICE

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Asist. Univ. Dr. Anca Ivanov

Aceste anemii sunt un grup de afecţiuni congenitale sau dobândite având drept trăsătură comună reducerea duratei de viaţă a hematiilor sub valoarea fiziologică de 120 zile. Hematiile sunt distruse prin procesul de hemoliză care poate fi extravasculară (celulele sistemului monocit-macrofag din splină, ficat, măduvă le îndepărtează din circulaţie) sau intravasculară. Măduva încearcă să compenseze pierderea hematiilor prin hiperproducţie astfel încât acest tip de anemii sunt regenerative.

Clasificare etiopatogenică

Din punct de vedere al factorilor genetici, anemiile hemolitice pot fi:
- congenitale
- dobândite

ANEMIILE CONGENITALE

1. **Defecte ale membranei hematiei:** sferocitoza ereditară**,** eliptocitoza ereditară, acantocitoza, picnocitoza, acantocitoza, etc.
2. **Anomalii ale enzimelor eritrocitare:** deficienţa de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, deficienţa de hexokinaza**,** glutation reductază,deficienţa de piruvatkinaza,etc
3. **Anomalii ale structurii sau sintezei de hemoglobină sau alte mecanisme complexe:** drepanocitoza, talasemiile**,** porfiria congenitală eritropoetică**,** hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)
4. **Anemii congenitale dizeritropoetice**

Diagnostic de laborator

Datele prin care identificăm anemiile hemolitice sunt:

- teste care evidenţiază distrucţia crescută a hematiilor: hemoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, haptoglobina serică scăzută, lactatdehidrogenaza (LDH) crescută, testul Coombs direct, indirect, sideremia crescută, feritina crescută;

- teste care evidenţiază activitatea eritropoietică crescută: reticulocitoză, macrocitoză, leucocitoză, hiperplazia seriei eritrocitare pe frotiul de măduvă osoasă.

ANEMII PRIN DEFECTE ALE MEMBRANEI HEMATIEI

Sferocitoza ereditară

Numită şi anemia Minkowski-Chauffard, aceasta este tipul cel mai comun de anemie hemolitică ereditară, fiind transmisă autosomal dominant, dar există un procent de aproximativ 25% din pacienţi care nu au istoric familial. Frecvenţa bolii este de 1/5000 de copii. Din punct de vedere clinic are grade diferite de severitate. Se caracterizează prin eritrocite de formă sferică,

fragile osmotic, anomalie care apare din cauza disfuncţiei şi deficienţelor unor proteine ale scheletului hematiei, spectrina, ankirina, proteina 1-4, etc. Astfel hematiile devin mult mai puţin deformabile şi de aceea ele vor fi reţinute la pasajul splenic în pulpa roşie şi vor fi sechestrate de către macrofagele locale, fapt ce duce la scurtarea duratei lor de viaţă.

Tablou clinic

Severitatea simptomelor este variabilă la copii: unii pot fi asimptomatici până la vârstă adultă, însă alţii prezintă anemie severă, cu paloare, icter, fatigabilitate şi toleranţă scăzută la efort. La nou-născut se poate manifesta boala hemolitică cu anemie şi hiperbilirubinemie care să necesite fototerapie sau chiar exsanguinotransfuzie. Aceasta se datorează hemoglobinei F prezentă la nou-născut în procent mare şi care conferă hematiei o rezistenţă osmotică scăzută.

În formele severe se poate observa o expansiune a diploei craniului sau a zonei medulare a altor oase însă mai scăzută faţă de talasemia majoră. Splina este de obicei mărită de volum şi calculii biliari pot apărea chiar de la 4-5 ani de viaţă. Aproximativ 50% din pacienţii nesplenectomizaţi vor avea calculi biliari, chiar dacă sunt asimptomatici.

Copiii cu sferocitoză pot prezenta aşa numitele crize hemolitice, declanşate, de obicei de infecţii virale (parvovirus B19) sau bacteriene şi care se manifestă prin dureri intense abdominale și lombare, febră, colaps, oligoanurie, splenomegalie moderată sau absentă. Acestea sunt urmate de crize de hipoplazie sau aplazie a eritroblaştilor medulari (criză de eritroblastopenie pasageră).

Date de laborator

Anemia este de obicei moderată, cu excepţia crizelor hemolitice când nivelul Hb poate fi între 5 și 10 g/dl şi se asociază cu prezenţa hiperbilirubinemiei indirecte. Examinarea frotiului de sânge periferic evidenţiază sferocitele. Reticulocitele sunt crescute. Testul Coombs este negativ, însă fragilitatea osmotică a hematiilor creşte (hemoliza începe la 5,2 g % NaCl şi sfârşeşte la 4,9% NaCl), la fel autohemoliza (normal 4% la 48 ore) ce se corectează prin adaos de glucoză acestea fiind teste importante în orientarea diagnosticului.

Diagnosticul se stabileşte pe baza prezenţei sferocitelor, istoricului familial şi a splenomegaliei. Se pot detecta mutaţii specifice familiale prin tehnici de diagnostic molecular. Diagnosticul diferenţial se face cu alte anemii hemolitice, dar în special cu anemiile hemolitice autoimune, în care se întâlnesc sferocite. Testul Coombs pozitiv direct sau indirect poate orienta spre o anemie este de cauză imună.

Tratament

Pacienţii cu forme uşoare sunt urmăriţi şi primesc acid folic 1 mg/zi. Splenectomia permite eliminarea cauzei hemolizei, având în vedere că în sferocitoza ereditară ea are loc aproape exclusiv la nivelul splinei. De obicei, este temporizată până după vârsta de 5 ani, datorită riscului mare de infecţii, însă dacă hemoliza este severă şi splenomegalia importantă, se poate practica şi sub vârsta de 5 ani. Înaintea intervenţiei chirurgicale pacienţii vor fi imunizaţi anti-Pneumococ şi anti Haemophillus influenzae. După splenectomie valoarea hemoglobinei

creşte, icterul dispare, însă sferocitele persistă. Pacienţii aflaţi în crize hemolitice şi eritroblastopenice vor primi transfuzii.

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFICITE ENZIMATICE

Anemia prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) este cea mai frecventă afectare a căii hexoz-monofosfat şi prezintă 2 tipuri de manifestări clinice: **episoade de hemoliză acută** induse de toxicitate infecţioasă sau medicamentoasă şi, mai rar, de ingestia de bob (*vicia fava*) şi **anemie hemolitică cronică**. În momentul expunerii la un toxic, intră în acţiune enzimele implicate în şuntului pentozo-monofosfaţilor, cale metabolică a glucozei. Astfel, aceste enzime reglează menţinerea glutationului în stare redusă, evitându-se oxidarea grupărilor sulfhidrilice din structura hemoglobinei. În deficienţa de G6PD, deoarece glutationul în stare redusă nu mai prezintă un nivel adecvat, grupările sulfhidrilice ale hemoglobinei se oxidează şi aceasta precipită intracelular sub formă de corpi Heinz. Această deficienţă afectează mondial peste de 200 milioane de oameni. Gena care codează sinteza de G6PD este situată pe cromosomul X, astfel încât boala se transmite recesiv, legată de X. Din această cauză, pacientul cu deficienţa de G6PD este, de obicei, de sex masculin. Femeile homozigote sunt şi ele simptomatice, însă numărul lor este considerabil mai mic. Avantajul la femeile heterozigote este că deficienţa de G6PD oferă într-o mică măsură protecţie împotriva parazitului *Plasmodium Falciparum.* Acest defect are multiple variante în diferite grupuri etnice. Există o variantă de deficienţă întâlnită în bazinul mediteranean. Populaţia chineză prezintă o enzimă mutantă cu activitate redusă semnificativ, în proporţie de 5%. Deficienţa la americanii de origine africană este mai uşoară decât la cei descendenţi din europeni.

Manifestări clinice

Tipic, pacientul cu deficit de G6PD se prezintă la spital la aproximativ 24-48 ore de la ingestia unei substanţe cu proprietăţi oxidante şi care induce hemoliza. Severitatea episodului depinde de substanţa ingerată, de cantitate şi de gradul deficienţei enzimatice. În cazurile grave apare icter intens, hemoglobinurie, iar valoarea hemoglobinei scade abrupt şi poate pune viaţa în pericol.

Date de laborator

Hemoglobina şi hematocritul sunt scăzute; bilirubina indirectă este crescută, la fel şi reticulocitele. Pe frotiu se observă corpii Heinz, însă doar în primele 3-4 zile de boală, deoarece hematiile care prezintă aceste incluzii sunt rapid îndepărtate din circulaţie.

Diagnostic

Se stabileşte prin punerea în evidenţa a activităţii reduse a enzimei. Testele de screening se bazează pe determinarea producţiei de NADPH în hematie în prezenţa unui exces de glucozo-fosfat. Diferitele variante de G6PD se separă prin electroforeză.

Prevenţie şi tratament

În această afecţiune prevenţia este componenta cea mai importantă a tratamentului. Altă măsură este screening-ul băieţilor aparţinând unor grupuri etnice care prezintă incidenţă crescută a acestei deficienţe (Grecia, sudul Italiei, evrei sefarzi, filipinezi, localnicii din sudul Chinei etc.). Când apare episodul hemolitic măsurile principale sunt: îndepărtarea agentului oxidant şi transfuzii, în cazul în care hemoglobina scade sub 7g/dl.

Pacienţii diagnosticaţi cu deficit de G6PD trebuie să cunoască lista medicamentelor interzise. Lista prescurtată a medicamentelor interzise include: acid nalidixic, antracicline, albastru de metilen, ciprofloxacina, cotrimoxazol, dapsona, enoxacina, furazolidon, glibenclamid, monoxid de azot, nitrofurantoin, nitroprusiat, primachina, sulfacetamida, sulfaguanidina, sulfonamida, sulfasalazina, urat oxidaza, clorpropamida, naftalen, albastru de toluidină, fenilhidrazidă, etc. Lista prescurtată a medicamentelor potenţial nocive cuprinde : aspirina, paracetamolul, acid ascorbic, prilocaina, cloramfenicol, colchicina, dimenhidrat fenitoina, tolbutamida, spiramicina, levodopa, HIN, litiu, metamizol, dimercaprol, etc.

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază

Deficitul de piruvatkinază (PK) se transmite autosomal recesiv. Este rezultatul unei producţii scăzute de enzimă sau a unei enzime mutante care prezintă activitate scăzută. Piruvatkinaza este penultima conversie din calea Embden-Mayerhof. În această deficienţă enzimatică este afectată producerea adenozintrifosfatului(ATP), asfel că hematiile nu mai reuşesc să menţină sodiul şi apa, în consecinţă devin rigide şi durata vieţii lor se reduce semnificativ.

Manifestări clinice

Acestea variază: nou-născutul poate prezenta anemie hemolitică severă, însă în multe din cazuri boala este descoperită la vârstă adultă pacientul prezentând o anemie uşoară cu hemoliză compensată. Copiii mai mari şi adulţii prezintă anemie cu diverse grade de severitate, iar clinic se poate observa paloare, icter şi splenomegalie.

Paraclinic

Se evidenţiază: hemoglobină cu valori între 8-12 g/dl, reticulocite crescute, policromatofilie şi macrocitoză, picnocite şi mai rar, sferocite. Piruvatkinaza eritrocitară este redusă la 5-20% din valoarea normală. Autohemoliza se corectează la adaos de ATP.

Tratament

La nou-născuţii care prezintă hiperbilirubinemie poate fi necesară exsanguinotransfuzia. Pacienţii cu anemie severă sau aflaţi în criza aplastică vor primi transfuzii de masă eritrocitară. În formele severe de anemie, când pacienţii necesită transfuzii frecvente se practică splenectomie cu imunizare anti-Pneumococcus şi anti-Haemophilus, în prealabil. Se pot administra acid folic şi suplimente cu complex vitaminic B. Pacienţii vor evita ingestia de acid acetilsalicilic.

SICLEMIA

(drepanocitoza, anemia cu celule falciforme)

Hemoglobina S rezultă din inversarea unei singure perechi de baze timidina cu adenina la nivelul codonului 6 al genei globinei. Această inversare codează valina în loc de glutamina în poziţia 6 a lanţului β al globinei. Siclemia apare la homozigoţii pentru hemoglobina S (ambele gene pentru globină prezintă mutaţie), ei prezentând hematii „în seceră". În SUA reprezintă cea mai frecventă maladie genetică identificată prin screening neonatal.

Manifestări clinice

Copiii cu siclemie prezintă imunitate scăzută astfel încât toţi trebuie să primească profilaxie cu penicilină, începând cu vârsta de 3-4 luni: 62,5 mg de 2 ori/zi, până la 1 an, 125 mg de 2 ori/zi, de la 1 an la 3 ani, 250 mg de 2 ori/zi, de la 3 la 6 ani. De asemenea, ei trebuie să fie vaccinaţi anti-Pneumococcus şi anti-Haemophilus. Infecţia cu parvovirus B19 reprezintă un risc crescut pentru pacienţii cu siclemie deoarece limitează producţia de reticulocite. Orice copil cu drepanocitoză şi reticulocitopenie trebuie să fie considerat infectat cu parvovirus B19 până la proba contrarie. Această infecţie se asociază de obicei cu anemie aplastică, copiii prezintă ACS (acute chest syndrome), glomerulonefrită, accident vascular cerebral. ACS este diagnosticat prin apariția unui nou infiltrat pe radiografia toracică asociată cu unul sau mai multe simptome noi: febră, tuse, spută abundentă, dispnee sau hipoxie.

Dactilia, sau sindromul mână-picior este de multe ori prima manifestare dureroasă aparută la copiii cu siclemie. Aceasta constă în tumefierea simetrică a mâinilor sau picioarelor. Dacă apare unilateral este frecvent confundată cu osteomielita. O complicaţie potenţial fatală este sechestrarea splenică acută care poate apărea în 30% din cazuri şi poate debuta chiar de la 5 luni de viaţă. În aceste episoade acute, splina se măreşte de volum, apare hipovolemia, iar hemoglobina scade cu cel puţin 2g de la valoarea iniţială. Ele pot fi declanşate de o infecţie virală sau bacteriană. Tratamentul constă în reechilibrare hemodinamică cu soluţii izotone sau sânge. Profilaxia constă în splenectomie după ce manifestarea acută este remisă. Manifestarea clinică tipică siclemiei este durerea atroce resimţită de copil în timpul episoadelor vaso-ocluzive. Tratamentul durerii implică folosirea graduală a antalgicelor mergând de la paracetamol, până la morfină.

Altă complicaţie a siclemiei o reprezintă infarctele mari care afectează plamânul, sistemul nervos central şi oasele (apare necroză de cap femural, a humerusului sau a diafizelor lungi). Infarctele repetate pot determina şi atrofierea splinei, iar uneori, ea nu mai poate fi descoperită la examenul clinic al pacienţilor adulţi („autosplenectomie") Pacienţii mai pot prezenta ulcere cronice al gambelor, localizate, mai ales perimaleolar şi priapism; modificări ale vaselor retiniene sunt prezente la majoritatea bolnavilor. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea hematiilor „în seceră" pe frotiul de sânge periferic, prezenţa unei singure benzi groase la electroforeza hemoglobinei, care corespunde hemoglobinei S, prezenţa tarei HbS la ambii părinţi. Pacientul cu siclemie trebuie urmărit în servicii de hematologie specializate, îngrijirea lui presupunând, de cele mai multe ori, o muncă de echipă formată din hematolog, radiolog şi chirurg.

SINDROAMELE TALASEMICE

Talasemiile sunt boli genetice autosomal recesive în care este afectată sinteza lanţurilor de globină. Există următoarele tipuri de lanţuri de globină: alfa, beta, gama delta şi epsilon, fiecare fiind codificat de gene separate. După tipul lanţului afectat talasemiile se împart în α-talasemii şi β-talasemii. Un individ normal moşteneşte 2 gene beta, 4 gene alfa şi 4 gene gama. Genele care codifică lanţurile gama delta şi beta sunt situate pe cromosomul 11, iar cele care codifică lanţurile alfa, pe cromosomul 16.

Alfatalasemiile

Acest tip de talasemii sunt întâlnite cu frecvenţă mare în sud-estul Asiei. Diferitele tipuri de talasemie sunt rezultatul deleţiei uneia sau mai multor gene care codează lanţurile α, iar severitatea manifestărilor clinice este corelată cu numărul genelor afectate. Deleţia unei singure gene α sau chiar a 2 dintre cele 4 nu se traduce printr-o expresie clinică, de obicei, având modificări hematologice minore. Deleţia a 3 gene determină boala H, iar când toate genele suferă deleţie apare sindromul de hidrops fetal cu hemoglobină Bart. În forma cu deleţia a 2 gene există 2 variante: forma homozigotă şi forma heterozigotă. Singurele modificări constau în prezenţa hematiilor hipocrome şi microcitare in sângele periferic, fără a se evidenţia anemie sau hemoliză semnificative. Electroforeza hemoglobinei relevă o scădere moderată a hemoglobinei A2; lanţurile de globină în reticulocitele din sângele periferic relevă un raport alfa /beta scăzut 0,7-0,8.

Boala cu hemoglobină H este cel mai simplu de diagnosticat în perioada neonatală când procentul de hemoglobină Bart este de peste 25%. Deleţia a 3 gene are drept rezultat scăderea producţiei de lanţuri α cu acumularea excesivă de lanturi β care se combină formând tetrameri (HbH=tetramer). Hemoglobina H este instabilă şi precipită în interiorul hematiei sub formă de corpi Heinz, antrenând tulburări membranare şi distrucţie prematură. Raportul de sinteză alfa/beta scade la 0,6-0,4. Manifestările clinice în această boală pot varia de la forme uşoare până la suferinţe severe. Valoarea hemoglobinei este de obicei între 7-11g/dl; hematiile sunt hipocrome şi cu forme şi dimensiuni variate. Pacienţii prezintă, de obicei splenomegalie. Sindromul de hidrops fetal cu hemoglobină Bart apare în forma homozigotă de α0 talasemie. Lanţurile α nu se sintetizează, însă se sintetizează excesiv lanţuri gama, care se combină în tetrameri (γ4-Hb Bart). Această anomalie genetică este incompatibilă cu supravieţuirea, decesul survenind in utero în săptămânile 25-40 de sarcină, sau în perioada neonatală. Pentru ca fătul să supravieţuiască trebuie să existe gena care codează sinteza de globină embrionică de tip lanţuri zeta ζ. Aceşti copii cu talasemie majoră sunt dependenţi de transfuzii, singurul tratament pentru ei fiind transplantul medular. În cazul în care un copil a început deja transfuziile, genotipul antigenelor hematiilor poate fi determinat prin testarea ADN-ului, cu testarea minimală a Ag C, E, şi alele Kell.

Tratamentul α-talasemiei constă în suplimentarea cu acid folic, rar splenectomie; transfuziile cu concentrat eritrocitar leucocitat se practică intermitent în funcţie de nivelul Hb. Supravieţuitorii cu hidrops fetalis necesită transfuzii în regim cronic sau transplant medular De asemenea, pacienţii trebuie să evite medicamentele cu potenţial oxidant.

Betatalasemiile

Acestea sunt forme de talasemie cu răspândire pe tot globul, dar cu frecvenţă mai mare în bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, India, Pakistan, Asia de Sud-Est. Formele de beta (β)-talasemie sunt rezultatul inhibării, în grade variate, a sintezei lanţurilor beta ale globinei, care sunt înlocuite cu lanţuri gamma şi delta, cu o creştere a HbA2 şi HbF.

β-talasemiile sunt împărţite în 6 tipuri: β-talasemia, delta –beta (δβ) -talasemia, gama (γ)-talasemia, zeta-gama-delta-beta (ζγδβ)-talasemia şi sindromul HPFH. Persistența ereditară a hemoglobinei fetale (HPFH) asociată cu beta-talasemia se caracterizează prin niveluri ridicate ale hemoglobinei Hb, F și un număr crescut de celule cu Hb F. Asocierea HPFH cu beta-talasemia atenuează manifestările clinice, care variază de la o stare normală la beta-talasemie formă medie. HPFH se datoreaza deleții in genele beta-globinei sau mutații punctiforme în genele HBG1 și HBG2 (11p15.5). Cele mai multe sunt foarte rare, iar unele se întâlnesc doar în anumite grupuri de familii. Din punct de vedere clinic β-talasemiile se împart în: tara talasemică, talasemie minoră, talasemie forma medie, talasemie forma majoră.

Betatalasemia majoră (forma homozigotă, anemia Cooley)

Această formă se diagnostichează foarte dificil la naştere deoarece producţia de hemoglobină F nu este afectată. Sugarul manifestă anemie severă (Hb=2,5-6,5g/dl) cu un icter moderat, în primele luni de viaţă. Producţia lanţului β este marcat redusă sau absentă, iar lanţurile α se produc în exces şi precipită intracelular sub formă de corpi insolubili. Distrucţia excesivă a hematiilor contribuie la apariţia hipersplenismului secundar cu o scurtare şi mai importantă a duratei de viaţă a hematiilor, asociind şi neutropenie şi trombocitopenie.

Copilul cu β-talasemie prezintă anemie severă, icter, tulburări de creştere şi hepatosplenomegalie importantă. Dacă diagnosticul nu este pus la timp şi nu este instituit tratamentul cu transfuzii, apar retardul statural, abdomenul devine tot mai mărit de volum şi apar deformările scheletice. Prin expansiunea şi hipertrofia măduvei eritroide se constituie faciesul talasemic tipic, "mongoloid" (malare proeminente, bose frontale, depresia arcadei nazale, incisivii centrali superiori expuşi, protuzie maxilară). Are loc subţierea corticalei oaselor, osteoporoza şi uneori fracturi patologice, retard pubertar, ulcere cutanate. Fierul se absoarbe în exces din intestin şi se sumează cu cel provenit din transfuzii astfel încât aceşti pacienţi prezintă acumulare de fier în tot organismul - hemosideroza. Aceasta afectează multiple organe determinând ciroză hepatică, diabet, leziuni miocardice cu insuficienţă cardiacă progresivă, afectare endocrină cu tulburări de instalare a pubertăţii.

Frotiul de sânge periferic oferă date importante: microcitoză, hipocromie, hematii de forme şi dimensiuni variabile, hematii „în ţintă". Sideremia este crescută, feritina crește până la valori de câteva mii de ng/ml. Valorile normale sunt între 30-300 ng/ml (= µg/l) pentru sexul masculin și 18-115 ng/ml (= µg/l) pentru sexul feminin. Electroforeza hemoglobinelor arată un procent mai mare de 50% de hemoglobină F, iar hemoglobina A este redusă sau absentă.

Tratamentul constă în transfuzii regulate pentru a menţine valoarea hemoglobinei la 11g/dl. Pentru a preveni efectele supraîncărcării cu fier se administrează chelatori de fier concomitent cu programul transfuzional. Chelarea se poate face cu Desferal (deferoxamina) 40-60 mg/kg perfuzie iv sau sc, deferipirona 75 mg/kg zi, deferasirox 20-30 mg/kg/zi, ultimele două având avantajul administrării orale. În general, chelarea fierului este începută la vârsta de 2-4 ani

de la 20-25 unități de concentrate eritrocitare transfuzate, cu un nivel seric al feritinei mai mare de 1000 pg/dl și o concentrație de fier din ficat mai mare de 3 mg fier/g în greutate uscată, măsurată prin biopsie hepatică sau non-invaziv T2 RMN. Eficacitatea terapiei se controlează după nivelul feritinei care trebuie să fie scadă sub valoarea de 1000 ng/ml (pg/dl). Efectele secundare sunt rash, prurit, reducerea acuității vizuale, grețuri, vărsături.

Dacă splina este mărită şi hipersplenismul este instalat se indică splenectomia, după vaccinarea antihemofilică şi antipneumococică. Tratamentul osteoporozei se face cu calcitonină, bifosfonați, calciu, vitamina D. Terapia suportivă prevede administrarea acidului folic, susținerea hematologică în crizele aplazice cauzate de parvovirusul B19, terapia problemelor dentare, a hipertensiunii pulmonare și insuficienței cardiace. Transplantul de celule stem alogeneice are o rată mare de succes la copiii sub 15 ani, care nu prezintă hemosideroză avansată sau hepatosplenomegalie importantă, un mare avantaj constituindu-l un frate HLA-compatibil. Terapia genică pentru beta-talasemie este urmărită de mai multe grupuri de cercetare. Obstacole în calea terapiei genice sunt incapacitatea de a exprima un nivel ridicat al genei beta-globinei în celulele eritroide și limitarea eficienței în funcționalitatea celulelor stem pluripotente hematopoietice.

β-talasemia intermediară

Beta talasemia intermediară are drept manifestări clinice semne şi simptome caracteristice atât formei majore de β-talasemie, cât şi α-talasemiei sau delta-beta-talasemiei, realizându-se un tablou clinic foarte variabil (de la absența manifestărilor clinice până la forme cu dependență transfuzională). Astfel aspectele clinice pot include: modificări scheletale, splenomegalie, hemosideroză – la vârstă adultă. Anemia este moderată cu Hb cuprinsă între 7-10 g %. Electroforeza hemoglobinei relevă: Hb F cu valori între 5-95 % şi HbA2 normală sau crescută. Cei mai mulți pacienți au rar nevoie de transfuzii: înainte de splenectomie, în sarcină sau în infecție. Complicațiile cele mai frecvente sunt: hipersplenismul, ulcerele de gambă, eritropoeza extramedulară, osteoporoza şi rar fracturi. Una din cele mai grave complicații este eritropoieza extramedulară care apare în canalul vertebral comprimând măduva spinării astfel apărând diferite simptome neurologice.

Tratamentul acestor pacienți presupune administrarea de acid folic 1 mg/zi, chelarea fierului cu Desferal (deferoxamina) 40-60 mg/kg perfuzie iv sau sc sau deferipirona 75 mg/kg zi , deferasirox 20-30 mg/kg/zi transfuzii sub Hb 7g %. Splenectomia este indicată pacienților cu talasemie intermediară care prezintă o scădere constantă a nivelului hemoglobinei şi pentru pacienții transfuzați care au nevoi transfuzionale crescânde. Splenectomia poate avea complicații infecțioase importante şi de aceea toți pacienții candidați pentru intervenție trebuie să fie complet imunizați împotriva bacteriilor încapsulate înainte de operație.

β-talasemia minoră

Pacienții cu acest tip de boală sunt heterozigoți cu manifestări mai severe decât ale pacienților cu tară talasemică, dar nu atât de severe ca ale pacienților cu β-talasemie majoră. Pe frotiul de sânge periferic se descriu microcite hipocrome, hematii "în țintă", eritrocite cu granulații bazofile. Nivelul de hemoglobină A2 este crescut la 3,5-7% din pacienți, iar în jumătate din cazuri se constată valori crescute ale hemoglobinei F(1-5%).

Copiii cu β-talasemie minoră au sideremie, feritină şi capacitatea de legare a fierului în limite normale, în lipsa altei boli care ar putea cauza pierdere de fier.

Aceşti pacienţi ar putea avea nevoie de transfuzii la vârstă adultă.

Tara talasemică

Este foarte des confundată cu anemia feriprivă pentru că au similitudini în tabloul hematologic şi în frotiul periferic. Dar după ce primesc o perioadă scurtă tratament cu fier, aceşti copii vor fi evaluaţi iar cei cu tară talasemică menţin valoarea normală a lărgimii distribuţiei eritrocitare (RDW) şi HbF şi HbA2 crescute.

ANEMII HEMOLITICE DOBÂNDITE

Anemiile hemolitice dobândite au drept cauză distrugerea hematiilor prin 2 tipuri principale de mecanisme: imunologice şi neimunologice.

Anemia hemolitică prin mecanism imun are drept marcă testul Coombs, prin care se poate detecta prezenţa anticorpilor şi/sau a complementtului pe suprafaţa hematiei. Imunoglobulinele de pe suprafaţa hematiei interacţionează cu receptorii Fc ai macrofagelor şi vor fi fagocitate. În cazul în care se activează complementul, cascada reacţiilor progresează până în momentul în care C3 se depune pe suprafaţa hematiei. Mai rar, reacţia imunologică este foarte intensă, activarea complementului desfăşurându-se până la nivelul C9, având ca rezultat liza intravasculară a hematiilor.

Clasificarea anemiilor hemolitice dobândite

A. Anemia hemolitică imunologică

1. Autoimune

Anemii hemolitice autoimune : cu IgG, complement sau ambele

Acestea pot fi: idiopatică şi secundară

a. Anemiile autoimune idiopatice

Anemie cu anticorpi la rece

Anemie cu anticorpi la cald

Anemie cu anticorpi bifazici (Donath Landsteiner)

b. Anemii autoimune secundare care pot apare în:

- infecţii: mononucleoza, infecţia cu citomegalovirus, herpesvirus, varicela, |paramixovirusuri, Coxsackie, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhi;
- toxicitate medicamentoasă: aspirina, fenacetina, cefalotina, penicilina, tetraciclina, rifampicina, sulfonamidele, insulina etc.;
- boli imune: lupus, ACJ, dermatomiozită, colita ulceroasă, sdr. Evans;
- boli maligne: leucemii, limfoame, tumori ovar.

2. Izoimune

- Boala hemolitică a nou-născutului
- Transfuzia de sânge incompatibil

B. Anemii hemolitice non-imune

Pot fi de 2 tipuri:

1. **Idiopatică**
2. **Secundară**

- de cauză mecanică (anemie hemolitică microangiopatică, anemia din boli cardiace, purpura trombotică trombocitopenică, hemoglobinuria de marş, sindromul hemolitic şi uremic);

- de cauză toxică (chimică, veninuri, medicamente: penicilină, chinidină, fenilhidrazidă, sulfone, vitamina K, fenacetină);

-biologică (bacteriană-clostridium, E. Coli, piocianic, streptococ; virală-Epstein Barr, herpes, virus encefalitic; parazitară -paludism, bartoneloza).

Autoanticorpii la cald reacţionează cu hematiile la temperatura de 37°C şi nu produc aglutinarea acestora. Autoanticorpii la rece reacţionează cu hematiile la temperaturi mai mici de 32°C şi produc aglutinarea acestora.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald

Autoanticorpii sunt direcţionaţi împotriva hematiilor însă, în multe cazuri cauza nu este cunoscută – anemie idiopatică. Când anemia hemolitică apare în cadrul altor boli, cum sunt bolile limfoproliferative, lupusul eritematos sistemic, teratom ovarian sau alte imunodeficienţe, este secundară.

Manifestări clinice

Anemia idiopatică apare ca un episod scurt tranzitoriu (cu durata între 3-6 luni), la un pacient cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani, debutul tipic fiind după o infecţie respiratorie. Se poate instala brusc cu stare generală influenţată, paloare, icter, febră, hemoglobinurie sau se poate instala insidios cu fatigabilitate şi paloare. Pacienţii prezintă splenomegalie. Caracteristice pentru acest tip de anemie sunt: răspunsul favorabil la corticoterapie, mortalitate scăzută şi recuperare completă. Există şi o formă cu evoluţie cronică, dar apare, de obicei, la copiii peste 12 ani. În această formă hemoliza continuă pentru mai mulţi ani şi pot apare afectări şi ale altor elemente sanguine, iar răspunsul la corticoterapie este variabil.

Date de laborator

Anemia este severă (Hb<6g/dl). Pe frotiu apar sferocite; reticulocitele sunt în număr crescut, la fel şi leucocitele. În sindromul Evans apare şi trombocitopenie.

Testul Coombs este, de obicei pozitiv, însă în multe cazuri poate fi negativ, de unde necesitatea de a se folosi alte teste pentru detectarea anticorpilor. În anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald anticorpii pot fi de tip IgG sau C3b sau ambele.

Tratament

Pacienţii cu anemie severă vor primi transfuzii, deşi uneori determinarea compatibilităţii în aceste cazuri este extrem de dificilă din cauza reacţiilor încrucişate. Dacă hemoliza este severă

se initiază tratamentul cortizonic, acesta fiind menţinut până la stoparea hemolizei, apoi scăzut treptat. Doza de prednison este de 2 mg/kgc/zi, însă poate fi crescut până la 6 mg/kgc/zi, în cazurile de hemoliză severă. Evoluţia bolii este în general autolimitată la câteva săptămâni sau luni. În cazurile cu hemoliză severă care nu răspunde la corticoterapie se poate folosi Rituximab, anticorp monoclonal anti CD20. Se mai poate practica și plasmafereza, cu rezultate mai modeste. Splenectomia poate avea beneficii însă este grevată de incidenţa crescută a infecţiilor.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece

Este un tip de anemie mai puţin întâlnit, comparativ cu anemia cu anticorpi la cald. Poate fi idiopatică sau poate apărea secundar în infecţii cu Mycoplasma pneumoniae, cu virus Epstein Barr sau în boli limfoproliferative. Manifestările clinice apar, de obicei, în urma expunerii la frig, pacienţii prezentând fenomene de tip Raynaud, sau acrocianoză. Aceasta din urmă apare datorită aglutinării hematiilor în vasele din piele. Testul Coombs direct va fi pozitiv pentru componentele complementului şi negativ pentru imunoglobuline. Pe frotiu sunt descrise hematii aglutinate în fişicuri. Anticorpii din forma idiopatică sunt de tip IgM şi au specificitate pentru antigenul I din membrana eritrocitară. Corticoterapia nu este la fel de eficientă în boala aglutininelor la rece ca în anemia hemolitică cu anticorpi la cald. Pacienţii trebuie să evite frigul şi să fie trataţi în cazul în care anemia autoimună este secundară unei infecţii. Plasmafereza este eficientă deoarece autoanticorpii, care sunt cel mai adesea IgM, sunt slab legați de eritrocite și sunt incapabili de difuziune în spațiul extravascular. Varietatea idiopatică a boalii cu aglutinine la rece este in general o afecțiune benignă cu supraviețuire prelungită, exacerbări spontane și remiteri în cursul bolii. Sindroamele postinfecțioase acute, de obicei, dispar spontan.

Anemia hemolitică la rece (Donath-Landsteiner)

Acest tip de anemie este produsă de hemolizina Donath-Landsteiner, cu autoanticorpi de tip IgG cu specificitate pentru antigenul P din membrana eritrocitară. Acest anticorp fixează complementul în prezenţa temperaturilor scăzute, iar hematiile vor fi lizate când temperatura creşte. Cele mai multe cazuri au evoluţie autolimitată şi apar frecvent în asociere cu infecţii virale (rujeolă, mononucleoză, citomegalie, varicelă). Se asociază, de asemenea uneori cu sifilisul congenital. Tratamentul constă în transfuzii pentru anemii severe şi evitarea frigului.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă(HPN)

HPN este o maladie în care anemia hemolitică este determinată de o sensibilitate crescută la hemoliza mediată de complement a hematiilor care prezintă o anomalie dobândită a membranei. Pacienţii cu HPN prezintă o mutaţie somatică a genei PIG-A (fosfatidil-inozitol glican de grup A). Transferaza codată de această genă este reponsabilă pentru transformarea N-acetil glucozaminei în fosfatidil-inozitol, iar când gena este mutantă, enzima scade cantitativ ceea ce duce la un blocaj în biosinteza glicolipidului (glicosilfosfatidil inozitol). Acesta funcţionează ca un sistem de ancorare a unor proteine de suprafaţă ale celulelor hematopoietice. În lipsa proteinelor de suprafaţă fracţiuni ale complementului aderă la suprafaţa hematiilor determinând hemoliza. Alte modificări patologice care apar sunt hipercoagulabilitatea şi supresia hematopoiezei.

Manifestările clinice

Acestea sunt determinate de cele 3 fenomene care apar în HPN: hemoliza intravasculară, aplazie medulară şi tendinţă la tromboză venoasă. Tabloul clasic este de anemie hemolitică cronică cu exacerbări acute. Alt tip de manifestare clinică este anemie aplastică însoţită de hemoliză discretă şi apare mai rar. Debutul este insidios. Tromboza venoasă poate duce la deces uneori. Pacienţii evoluează spre remisie spontană sau, în unele cazuri spre transformare leucemică. Ceea ce este caracteristic pentru boală este apariţia crizelor hemoglobinurice în timpul somnului sau dimineaţa la trezire. Acestea pot trece neobservate, rar au aspect grav de şoc hemolitic. Unii bolnavi se prezintă cu crize repetate de dureri abdominale datorate unor tromboze mezenterice mici. Pierderile de fier zilnice din crizele hemoglobinurice agravează anemia. Complicaţiile care apar sunt: infecţii, crize aplastice şi tromboze.

Diagnosticul se pune prin flow-citometrie evidenţiind antigenele de suprafaţă legate de glicosilfosfatidilinozitol. Alte modificări ale analizelor de laborator sunt: pancitopenie, anizocitoză, policromazie, reticulocitoză, hemoglobinurie, fier scăzut, hipoplazie medulară.

Tratament

Singurul tratament curativ pentru HPN este transplantul de celule stem hematopoietice, în special pentru pacienţii cu anemie aplastică. Terapia imunosupresoare cu ciclosporină globulină antitimocitară este indicată, de asemenea, la pacienţii cu anemie aplastică şi este eficientă în ameliorarea aplaziei însă hemoliza nu este oprită. Se foloseşte şi factor de creştere granulocitar pentru ameliorarea citopeniei, Tratamentul suportiv constă în administrarea pe termen lung de anticoagulant la pacienţii cu tromboze, suplimente de fier şi acid folic, transfuzii la nevoie. Eculizumabul este o terapie recentă, un anticorp anti-complement care vizează componenta complementului CD5; el nu modifică defectul care stă la baza bolii, iar tratamentul trebuie să continue un timp îndelungat sau până la remiterea spontană, în doză de până la 900 mg la fiecare 12 zile, sau 1200 mg la fiecare 2 săptămâni.

Boala hemolitică a nou-născutului

Este o afecţiune complexă, determinată de incompatibilitatea de grup sanguin între mamă şi făt. Izoanticorpii eritrocitari formaţi la mamă traversează bariera placentară şi produc hemoliza la făt. Copilul prezintă anemie, reticulocitoză, hiperbilirubinemie indirectă în primele 24-36 ore de viaţă, edeme, hepatosplenomegalie, sindrom hemoragic, convulsii. Testul Coombs este pozitiv, iar pe frotiu se identifică reticulocite în număr crescut, macrocite, sferocite, policromatofilie. Cel mai frecvent boala apare prin incompatibilitate în sistemul Rh. Se poate face profilaxia apariţiei incompatibilităţii Rh prin administrarea de Ig umane specifice anti-D după primul contact al mamei cu antigenul. Dacă la naştere hemoglobina are valoarea sub 13,5g/l se recomandă exsanguinotransfuzia. Aceasta se practică şi în cazul în care valoarea bilirubinei depăşeşte 20 mg%. Este foarte importantă urmărirea gravidelor cu determinarea Rh-ului şi determinarea titrului de anticorpi la mamele Rh-negative, indiferent că este prima sarcină sau nu. De asemenea determinarea Rh-ului tatălui poate aduce date în plus, în special pentru sfătuirea cuplului, în ceea ce priveşte potenţiale viitoare sarcini.

V.4. ANEMIA APLASTICĂ

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu

Anemia aplastică definește o stare clinică care se caracterizează prin pancitopenie periferică secundară reducerii sau absenței producerii de celule sangvine în măduvă. Anemia aplastică se poate întâlni în anumite sindroame congenitale asociate cu insuficiență medulară, în urma acțiunii unor substanțe toxice asupra unor organisme aparent sănătoase sau chiar fără o cauză evidentă (Tabelul 5.2).

Pentru a delimita anemia aplastică dobândită de cea congenitală se impune efectuarea unei anamneze minuțioase, a unui examen clinic complet precum și a unor investigații de laborator, având în vedere implicațiile profunde ale managementului și tratamentului pentru cele 2 tipuri diferite ale bolii.

Tabel 5.2. Clasificarea anemiei aplastice

Anemia aplastică	
Congenitală	**Dobândită**
Asociată cu pancitopenie	**Secundară**
Anemia Fanconi Diskeratoza congenitală Sindromul Shwachman-Diamond Trombocitopenia amegacariocitară Anemia Blackfan-Diamond Disgenezia reticulară Anemii aplastice familiale Sindroame non-hemoragice (ex. Down, Dubowitz, Seckel)	Radiații Droguri (chimioterapie, benzen, cloramfenicol, antiepileptice, inhibitorii anhidrazei carbonice, antiinflamatorii) Virusuri (Ebstein-Barr, Hepatitic non-A, B, C, E, HIV) Boli imune (fasceita eozinofilică, hipoimunoglobulinemia, timom, boala grefă contra gazdă la pacienții imunodeprimați) Sarcină Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Mielodisplazia
	Idiopatică

ANEMIA APLASTICĂ DOBÂNDITĂ

Epidemiologie

În Europa incidența estimată pentru anemia aplastică este de 2 cazuri/1000 pe an. Vârful incidenței se întâlnește la grupa de vârstă 15-25 ani, cu un raport băieți:fete = 1:1.

Patofiziologie

Anemia aplastică se poate întâlni fie ca rezultat al unui număr scăzut sau a unei funcții deficitare a anumitor compuși necesari pentru producerea celulelor sangvine, fie în urma acțiunii unor factori exogeni ce distrug celulele hematopoietice. Există mai multe mecanisme incriminate a fi responsabile de apariția anemiei aplastice:

1. Toxine, pecum radiații, droguri, chimicale sau virusuri produc moartea celulelor stem și/sau a precursorilor celulelor hematopoietice.

2. Un alt mecanism presupune o anomalie pre-existentă a celulelor hematopoietice, rezultând o predispoziție la distrugerea prematură a celulelor stem hematopoietice sau la o producție insuficientă a acestora.

3. Virusurile, drogurile, toxinele sau alterări imune pot induce reacții imunologice celulare sau umorale împotriva celulelor hematopoietice normale.

Evaluarea pacientului cu anemie aplastică

Deoarece afectarea congenitală a măduvei osoase presupune o abordare terapeutică diferită decât în cazul unei afecțiuni dobândite, anamneza, examenul clinic și investigațiile de laborator sunt foarte importante pentru a putea diferenția cele două tipuri de boală. Având în vedere variabilitatea clinică a sindroamelor congenitale de insuficiență medulară chiar și la membrii aceleiași familii, se impune investigarea tuturor fraților unui pacient cu acestă patologie.

Anamneza

Majoritatea pacienților relatează o simptomatologie săracă. Istoricul bolnavului prezintă de obicei manifestări legate de scăderea celularității celulare. Sângerări precum gingivoragii, epistaxis, echimoze apărute după traumatisme minore sau menstruații abundente pot sugera scăderea numărului de trombocite. Anemia cronică poate fi sugerată de fatigabilitate, scăderea toleranței la efort, deși o anemie severă poate fi bine suportată de copii mici atunci când s-a instalat în mod treptat. Un istoric de steatoree sau intoleranță la alimente grase poate sugera un sindrom Shwachman-Diamond, dar absența lor nu exclude acest diagnostic. Manifestările gastrointestinale pot fi asociate cu alte insuficiențe medulare ereditare precum anemia Fanconi sau diskeratoza congenitală. O anamneză familială pentru tulburări sangvine, malignități (în special neoplasm de sân, ovarian sau hepatocelular), hepatită, fibroză pulmonară, albire prematură sau anomalii congenitale ar putea sugera o cauză congenitală. De asemenea trebuie avut în vedere efectuarea unei anamneze în ceea ce privește medicația primită și infecțiile prezente cel puțin în ultimul an anterior prezentării la medic a pacientului.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele clince în anemia aplastică dobândită diferă în funcție de severitatea și durata pancitopeniei. Secundar trombocitopeniei apar relativ precoce manifestări hemoragice precum peteșii (inclusiv la nivelul palatului moale), echimoze, epistaxis, sângerări ale mucoaselor. Neutropenia poate conduce la febră, ulcerații orale, infecții bacteriene, aceste semne apărând de obicei mai tardiv. Reducerea numărului de globule roșii se manifestă prin paloare (inclusiv la nivelul mucoaselor și patului unghial), fatigabilitate, tahicardie. Semne precum limfadenopatia, splenomegalia, scăderea ponderală sunt rare și orientează de obicei spre alt diagnostic. Statura mică, anomalii congenitale (în special ale policelui și antebrațului), zone de hipo- sau hiperpigmentare tegumentară, unghii distrofice, anomalii imunologice sugerează o posibilă cauză ereditară a anemiei aplastice.

Investigații de laborator

- *Hemograma și reticulocitele*

Anemia este de obicei macrocitară. Mărimea distribuției globulelor roșii (RDW), care evaluează anizocitoza este normală. Numărul absolut de reticulocite este scăzut. Granulocitele sunt de asemenea scăzute, la fel și limfocitele și monocitele. În mod intermitent pot fi prezente hemoglobina fetală (HbF) și antigenul de membrană, ca manifestări ale hematopoiezei de stres, dar acestea nu au valoare prognostică și pot persista chiar și la pacienții vindecați.

- *Medulograma*

Aspectul măduvei în anemia aplastică dobândită este hipocelular, cu încărcare grasă, cu prezența de celule reticulare, plasmatice și mastocite. La copiii mici se pot decela limfocite reziduale proeminente secundar deficitului de elemente mieloide. Se mai poate observa diseritropoieza, cu megaloblastoză și anizocromie nuclearo-citoplasmatică.

Măduva poate fi utilizată și pentru analiza cariotipului și analiza citogenetică moleculară FISH (hibridizare fluorescentă in situ), în vederea depistării anomaliilor clonale asociate mielodisplaziei sau malignităților.

- *Alte teste*

Teste pentru depistarea eventualilor agenți infecțioși atunci când examenul clinic este sugestiv.

Teste pentru boli imune.

ANEMIA APLASTICĂ CONGENITALĂ

Anemia aplastică congenitală sau sindroamele congenitale de insuficiență medulară reprezintă boli genetice asociate cu o producție inadecvată de celule sangvine. Insuficiența medulară se poate manifesta fie ca o citopenie izolată (aplazia globulelor roșii, neutropenie, trombocitopenie), fie ca o pancitopenie cu toate caracteristicile clinice ale anemiei aplastice.

Tabel 5.3. Clasificarea insuficienței medulare congenitale

Insuficiențe medulare congenitale	
Asociate cu pancitopenie	**Asociate cu citopenii izolate**
Anemia Fanconi	Anemia Blackfan-Diamond
Diskeratoza congenitală	Anemia congenitală diseritropietică
Sindromul Shwachman-Diamond	Neutropenia congenitală severă
Sindromul Pearson	Trombocitopenia congenitală
Insuficiența medulară familială	Trombocitopenia amegacariocitară
	Trombocitopenia asociată cu absența radiusului

Anemia Fanconi

Anemia Fanconi (AF) este o boală genetică autozomal recesivă care se caracterizează clinic printr-o varietate de anomalii congenitale, insuficiență medulară progresivă și o predispoziție de a dezvolta leucemie sau alte tipuri de cancer. În cazul AF, celulele au o

fragilitate cromozomală spontană și o hipersensibilitate specifică la agenții de legare intercatenară a ADN-ului, precum Diepoxibutan (DEB) si Mitomicina C (MMC).

Manifestările clinice în AF sunt heterogene:

- *Tegumente*: zone hipo- sau hiperpigmentate, pete cafe-au-lait;
- *Aspect fizic*: statură mică, deficit ponderal;
- *Membre superioare*: anomalii ale policelui (absent/hipoplazic, supranumerar sau bifid, trifalangial, hiperextensibil), anomalii ale radiusului (absent sau hipoplazic), anomalii ale mâinilor (clinodactilie, polidactilie, absența primului metacarpian, degete scurte, absența eminenței tenare);
- *Membre inferioare*: sindactilie, polidactilie, picior plat, luxație congenitală de șold, coxa vara, boala Perthes;
- *Alte anomalii scheletale*: microcefalie, hidrocefalie, bose frontale, atrezie choanală, anomalii dentare, gât scurt cu implantarea joasă a părului, spina bifida, scolioză, agenezie sacrală, anomalii vertebrale;
- *Aparat genital*: băieți (hipogonadism, hipospadias, testiculi absenți, atrofici sau necoborâți, azoospermie, fimoză, hipospadias, micropenis), fete (hipogonadism, aplazie de uter sau vagin, atrezie de uter, vagin sau ovare);
- *Ochi*: epicantus, stabism, hipertelorism, fante palbebrale mongoloide, astigmatism, cataractă, nistagmus;
- *Urechi*: atrezie sau displazie, surditate de conducere, anomalii ale urechii medii;
- *Aparat renal*: rinichi ectopic, hipoplazic sau displazic, rinichi în potcoavă, duplicație renală, hidronefroză, anomalii ale arterei renale;
- *Aparat gastro-intestinal*: palat înalt, atrezie de esofag, duoden sau jejun, imperforație anală, diverticul Meckel, hernie ombilicală, megacolon;
- *Aparat cardio-vascular*: persistență de canal arterial, defect septal ventricular, defect septal atrial, stenoză aortică, coarctație de aortă, tetralogie Fallot;
- *Sistem nervos central*: hiperreflexie, malformații arteriale cerebrale, hipoplazie de hipofiză, stenoza arterei carotide interne, absența de corp calos, intârziere în dezvoltarea neuro-psihică;
- *Endocrinopatii*: se întâlnesc în aproximativ 80% din cazurile AF și sunt reprezentate de anomalii primare ale glucozei/insulinei (scăderea toleranței la glucoză, diabet zaharat), hipotiroidie moderată, hipogonadism.

Anomalii hematologice in AF

Primele modificări hematologice sunt descoperite la pacienții cu AF în jurul vârstei de 7 ani. Majoritatea prezintă deja pancitopenie la momentul diagnosticului. Trombocitopenia și macrocitoza preced adesea apariția anemiei și a neutropeniei. Măduva osoasă prezintă de obicei celularitate redusă, dar poate avea un aspect normo- sau hipercelular atunci când AF evoluează cu sindrom mielodisplazic sau leucemie acută mieloidă.

Nivelele crescute de hemoglobină fetală (Hb F) și expresia antigenului de membrană ”i” sunt specifice hematopoezei de stres din AF. Nivelele serice de alfa-fetoproteină sunt crescute. Eritropoietina este de obicei crescută.

AF se asociază cu o predispoziție crescută de a dezvolta malignități, cu un risc de 500 până la 700 ori mai mare față de restul populației. Leucemia acută limfoidă este cea mai frecventă malignitate întâlnită la pacienții cu AF. Alte localizări ale cancerului sunt la gât, cap, esofagul superior, anus.

Diagnostic

Din punct de vedere clinic, AF trebuie diferențiată de alte insuficiențe medulare congenitale, precum diskeratoza congenitală, anemia Diamond-Blackfan, sindromul Shwachman-Diamond, sindromul Wiskott-Aldrich, trombocitopenia asociată cu absența radiusului. Manifestările clinice, anomaliile fizice asociate, istoricul familial și testul de fragilitate cromozomală sunt utile pentru stabilirea diagnosticului de AF. Totuși diagnosticul de certitudine se pune prin identificarea mutațiilor genetice patogenice.

Management și tratament

Diagnosticul precoce este important pentru prevenirea complicațiilor hematologice, identificarea și tratarea corespunzătoare a anomaliilor congenitale și endocrinopatiilor asociate, depistarea eventualilor membri ai familiei afectați, dar asimptomatici.

Tratamentul AF variază în funcție de vârsta la care s-a stabilit diagnosticul și de prezența/absența anomaliilor fizice și hematologice. În absența anomaliilor fizice sau hematologice sau când există semne de insuficiență medulară moderată, tratamentul constă în supraveghere și monitorizarea frotiului de sânge periferic și a măduvei osoase anual. O dată cu progresia insuficienței medulare se impune creșterea frecvenței monitorizării hematologice.

În cazul pacienților cu sindrom mielodisplazic sau leucemie acută mieloblastică tratamentul nu este standardizat. Se poate lua în considerare ca posibilă opțiune terapeutică transplantul de celule stem hematopoietice, cu sau fără chimioterapie de inducție. O altă posibilitate este folosirea de androgeni (Oximetolon, Metiltestosteron, Danazol) sau de factori de creștere hematopoetici (G-CSF - factor stimulator de granulocite, GM-CSF – factor stimulator de granulocite-macrofage), care pot ameliora insuficiența medulară la 50-60% din cazurile de AF. Trebuie avute în vedere efectele adverse ale terapiei cu androgeni care includ: masculinizare, acnee, hiperactivitate, puseu de creștere urmat de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, hiperlipidemie, citoliză hepatică, adenoame hepatice și inclusiv risc de adenocarcinoame hepatice.

Transfuzia de masă eritrocitară asociată cu agenți chelatori de fier sau transfuzia de plachete sunt utilizate în caz de anemie severă, respectiv trombocitopenie cu manifestări hemoragice.

Anemia Diamond-Blackfan
(Anemia eritroidă hipoplastică congenitală)

Anemia Diamond-Blackfan (ADB) este o insuficiență medulară specifică sugarului caracterizată prin reducerea/absența precursorilor eritroizi în măduva osoasă, anomalii congenitale și predispoziție la malignități. Caracteristic pentru globulele roșii în ADB este o activitate crescută a adenozin aminazei eritrocitare.

Manifestări clinice

Anomaliile fizice și deficitul de creștere sunt prezente în 50% din cazurile de ADB. Există cazuri în care anomalia fizică este singura manifestare clinică. Cele mai frecvente malformații sunt defectele craniofaciesului (hipertelorism, despicătură palatină, boltă înaltă, microcefalie, micrognatism, urechi și păr jos implantate, epicantus, bază lată a nasului), anomalii renale (agenezie renală, rinichi în potcoavă, hipospadias), malformații cardiace (defect septal ventricular, defect septal atrial, coarctație de aortă), anomalii ale policelui (police trifalangial, bifid sau hipoplastic) .

Anomalii hematologice

Din punct de vedere hematologic ADB prezintă anemie macrocitară aregenerativă (reticulocite scăzute). Analiza măduvei osoase arată absența sau reducerea precursorilor eritroizi. Alte elemente caracteristice ADB sunt Hb F și antigenul de membrană ”i”. Adenozin aminaza eritrocitară este specifică eritropoiezei din ADB și se întâlnește la aproximativ 80-90% din pacienți. Globulele albe și trombocitele sunt de obicei în număr normal.

Diagnostic

ADB trebuie diferențiată de alte insuficiențe medulare precum anemia Fanconi, diskeratoza congenitală, sindromul Schwachman-Diamond, sindromul Pearson. Manifestările clinice, anomaliile fizice, istoricul familial, testul de fragilitate cromozomală negativ sunt sugestive pentru stabilirea diagnosticului de ADB. Totuși, doar identificarea mutației genice specifice poate preciza cu exactitate tipul de boală. ADB trebuie diferențiată și de alte forme dobândite de anemie, precum eritroblastopenia tranzitorie a copilului, infecții virale (EBV, HIV), anemia secundară administrării de toxice, insuficiența renală severă.

Tratament

Principalele opțiuni terapeutice pentru ADB sunt glucocorticoizii și transfuzia sangvină. Prednisonul se utilizează inițial în doză de 2 mg/kg/zi, cu apariția răspunsului după 1 lună de tratament. Ulterior se recurge la scăderea dozei în mod gradual, până se ajunge la o administrare la 2 zile a unei doze suficiente pentru menținerea unei valori normale a hemoglobinei (doza de menținere nu trebuie să depășească 0,5 mg/kg/zi sau 1 mg/kg la 48 ore). Majoritatea pacienților mențin remisiunea bolii cu o doză mică de Prednison. 70-80% din bolnavi sunt inițial cortico-sensibili, totuși doar 60-70% își mențin remisiunea, fără a fi dependenți de transfuzii de sânge.

Tratamentul corticoid nu se recomandă la pacienții cu vârsta mai mică de 6 luni, având în vedere efectele adverse (falimentul creșterii, retard în dezvoltarea neuro-motorie, risc crescut pentru infecții, hipeglicemie, hipertensiune arterială, osteopenie, facies cushingoid).

Transfuzia de masă eritrocitară reprezintă principalul mijloc terapeutic, în special pentru pacienții cu vârsta < 6 luni și până la 1 an și pentru cei care nu răspund la corticoterapie. Masa eritrocitară săracă în leucocite se administrează la fiecare 3-6 săptămâni pentru a menține un nivel al Hb în jurul valorii de 8 mg/dl. Principala complicație a transfuziilor este încărcarea cu fier, care poate genera endocrinopatii, diabet, falimentul creșterii, pubertate întârziată, insuficiență cardiacă sau hepatopatie. Administrarea chelatorilor de fier ar trebui inițiată o dată cu depistarea nivelelor crescute ale depozitelor de fier (feritina > 1500 mg/dl).

Sindromul Shwachman-Diamond (SDS)

Sindromul Shwachman-Diamond este o afecțiune congenitală, autosomal recesivă, cu defect la nivelului crs 7q11 rară caracterizată prin insuficiență exocrină pancreatică, disfuncția măduvei osoase, anomalii ale scheletului si statura mică. După fibroza chistică, acesta este a doua cauză de insuficiență pancreatică exocrină la copii.

Anomalii hematologice: neutropenie intermitentă sau persistentă cu risc de infecții recurente severe, anemie și trombocitopenie (număr scăzut de trombocite). măduva osoasă hipocelulară, cu oprirea maturării conducând la insuficienta maduvei progresivă sau la leucemie mieloblastică acută.

Disfuncția pancreatică exocrină - malabsorbție.

Întârzierea creșterii

Anomalii scheletice: dizostoză metafizară, distrofii condrocostale torace.

Tratament : factor de creștere a neutrofilului (granulocyte-colony stimulating factor – GCSF), transplant de celule stem alogeneic

Diskeratoza congenitală

Afecțiune genetică, datorată scurtării telomerilor, cu afectare hematologică de tip pancitopenie și aplazie medulară, pigmentare anormală a pielii, distrofia unghiilor, si leucoplazia mucoasei orale, lăcrimare continuă datorită atreziei canalelor lacrimale, atrofie testiculară la sexul masculin, și predispoziție la neoplazii

Din punct de vedere terapeutic, înafară de tratamentul suportiv al manifestărilor descrise și transplantul de celule stem se încearcă, mai recent, metode care vizează alungirea telomerilor, creșterea expresiei TERC (telomerase RNA component).

V.5.TROMBOCITOPENII

Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu

Definiție

Trombocitopenia se definește prin scăderea numărului plachetelor sub pragul de 150.000 pe mm^3.

Fiziologie

Trombocitele sau plachetele reprezintă fragmente citoplasmatice anucleate provenite din megacariocitele care au origine în măduva osoasă hematogenă. Trombocitele ajung în circulația general și au o durată de viață cuprinsă între 7-10 zile. Splina este locul unde se distrug trombocitele (fiziologic, doar trombocitele îmbătrânite), dar ele pot fi distruse și la nivelul ficatului și măduvei osoase.

Trombocitele au capacitatea de a adera la pereţii vaselor sanguine lezate şi de a forma agregate celulare cu rol în hemostază. Au rol atât în hemostaza primară cu oprirea iniţială a sângerării şi formarea dopului hemostatic plachetar (prin procesele de activare, aderare, agregare şi metamorfoză vâscoasă trombocitară), dar și în hemostaza secundară (coagulare) prin activitatea procoagulantă. De asemenea, intervin în reglarea fibrinolizei și au rol în menţinerea integrităţii peretelui vascular.

Noțiuni de fiziopatologie

Mecanisme de producere:

1) Scăderea producției de trombocite

a. Pancitopenia: malignități primare (leucemii); infiltrarea măduvei osoase (neuroblastom); insuficiență medulară (anemii aplastice); infecții virale (HIV, EBV, CMV, rickettsia, etc); boli cardiace cianogene; deficiențe nutriționale.

b. Trombopoieză ineficientă de cauză genetică:

- trombocite cu dimensiuni mici: sindromul Wiskott Aldrich;

- trombocite cu dimensiuni normale: Sindromul TAR (trombocitopenie –absența radiusului), trombocitopenia congenitală amegakariocitică, maladia trombocitară familială cu predispoziție spre malignități mieloide;

- trombocite gigante: boala Bernard-Soulier, maladia legată de MYH-9, Sindromul Paris Trousseau, trombocitopenia legată de X cu diseritropoeză.

2) Creșterea consumului de trombocite

a. Cauze imune

- purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) - cea mai frecventă cauză de trombocitopenie la copil;

- trombocitopenia neonatală alloimună;

- Sindromul Evans;

- Colagenozele și bolile autoimune (lupus eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic)

b. Cauze non-imune

- Toxice medicamentoase (heparina, vancomicina, trimetropim- sulfmetoxazol), vaccinul rujeolă-oreion-rubeolă;

- Activare plachetară și consum crescut: coagulare vasculară diseminată, sindromul hemolitic și uremic, sepsis, purpura trombocitopenică trombotică, sindromul Kasabach-Merrit;

- Distrucție mecanică: hemodializă, afereze, bypass cardio-pulmonar.

3) Sechestrarea trombocitelor **- hipersplenism** : infecții, inflamații, congestie, afecțiuni ale globulelor roșii, boli de stocaj;

4) Hemodiluție - transfuzie recentă de sânge în cantitate mare.

Purpura trombocitopenică idiopatică (imună)

Definiție

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) sau purpura trombocitopenică imună se definește prin trombocitopenie izolată (valoare sub 100.000 pe mm3) cu număr normal de globule albe și valoare normală a hemoglobinei. Cauzele tromobocitopeniei rămân necunoscute dar poate fi declanșată de o infecție virală sau un trigger imun.

În prezent este denumită trombocitopenie imună pentru a se lua în considerare mecanismul mediat imun, dar și faptul că, în unele cazuri, purpura sau sângerările sunt minime sau absente.

Elemente de fiziopatologie

În PTI, autoanticorpii, în special cei de tip IgG sunt direcționați împotriva antigenelor membranelor plachetare, ca de exemplu complexul glicoproteina IIb/IIIa. Aceste complexe antigen-anticorp au un timp de înjumătățire scurtat prin accelerarea clearance-lui de către macrofagele tisulare, predominat cele din splină. În plus, aceeași anticorpi pot inhiba producerea plachetară. În unele cazuri este luat în considerare un alt mecanism: citotoxicitatea mediată de celule T. Sediul principal al modificărilor fiziopatologice din PTI este reprezentat de splină, prin formarea autoanticorpilor trombocitari la nivelul pulpei albe și pentru că macrofagele mononucleare de la nivelul pulpei roșii distrug complexele anticorp-antigen. Afectarea trombopoiezei este atribuită dereglării (insuficienței) răspunsului compensator al trombopoetinei și apoptozei megakariocitelor. Trombocitopenia și manifestările clinice ale acesteia se instalează atunci cand megacariocitele de la nivelul măduvei osoase nu pot crește producția și nu pot menține un număr normal de trombocite circulante.

Epidemiologie

Incidența anuală a PTI este estimată între 1-6,4 de cazuri la 100.000 de copii, cu o ușoară predominență sexului masculin, în special la copiii cu varste între 1-3 ani.

Manifestări clinice

PTI se caracterizează prin apariția de peteșii, echimoze și/sau sângerări spontane la un copil aparent sănătos și cu stare generală bună. În 60% din cazuri, PTI este precedată de o infecție virală. Simptome ca febra, durerile osoase sau articulare, scăderea în greutate, istoricul de sângerare în antecedente orientează diagnosticul către o etiologie secundară a trombocitopeniei.

La examenul clinic se pot întâlni următoarele modificări:

- purpură cutanată, peteșii, hematoame cutanate;
- sângerări spontane;
- hemoragii la nivelul mucoaselor: epistaxis, gingivoragii, bule hemoragice, intrabucale (purpură umedă);
- sângerări gastro-intestinale, genito-urinare, vaginale (menoragia la pubertate poate fi singura manifestare);
- hemoragie intracraniană;
- splenomegalie moderată.

Severitatea manifestărilor clinice se corelează, în general, cu gradul trombocitopeniei. Sângerări la nivelul mucoaselor apar la o valoare sub 10.000/mm3 a trombocitelor.

Hemoragiile amenințătoare de viață se întalnesc foarte rar (3% din cazurile de PTI), iar hemoragiile intracraniene pot apare în 0,5% din cazuri. Hemoragia intracraniană reprezintă consecința cea mai gravă a trombocitopeniei, iar 90% din acestea, la copil, sunt situate supratentorial. Au o rată de mortalitate de 25%, iar 33% din cazuri dezvoltă complicații neurologice.

Factorii predictivi pentru hemoragia severă sunt: valori ale trombocitelor sub 10.000 sau 20.000/mm3, sângerări minore în antecedente, PTI cronică.

Investigații de laborator

Hemoleucograma relevă trombocitopenie izolată (< 100.000/mm3), valori normale ale globulelor albe, formulei leucocitare, globulelor roșii și ale hemoglobinei. Anemia microcitară poate fi regăsită în cazurile cu sângerări importante.

Frotiul de sange periferic: morfologie normală a liniei albe și roșii, iar trombocitele sunt în număr scăzut, normale sau variabile ca formă, mai ales în cazurile cu simptomatologie de lungă durată. Se pot întalni limfocite atipice în cazul unei infecții în istoricul apropiat, globule roșii mici hipocrome în cazul sângerărilor masive.

Anticorpii antitrombocitari nu reprezintă un criteriu de diagnostic și nu este recomandat la pacienții suspecți de PTI, ei nu pot distinge PTI primară de cea secundară.

Medulograma nu este indicată în cazurile de PTI tipică, este recomandată în anumite cazuri pentru a exclude o malignitate. La pacienții cu PTI, medulograma relevă celularitate normală, precursorii liniei eritroide și mieloide normali ca număr și aspect, megakariocitele sunt normale sau crescute ca număr, pot fi mari și/sau imature.

Diagnosticul pozitiv de PTI este un diagnostic de excludere și este susținut de:

- trombocite cu valoare sub 100.000/mm3, leucocite, formulă leucocitară și reticulocite normale;
- frotiu de sange periferic normal;
- istoricul bolii și examenul clinic (absența adenopatiilor, hepatosplenomegaliei, febrei, durerilor osoase sau articulare) exclude alte cauze de trombocitopenie.

PTI după tipul evoluției:

- PTI acută, cu durata de 3 luni;
- PTI persistentă: între 3 și 12 luni de la momentul diagnosticului;
- PTI cronică, cu durată de peste 12 luni.

Diagnostic diferențial

- Leucemia acută limfoblastică (alterarea stării generale, hepatosplenomegalie, blaști pe frotiul de sânge periferic);
- Infecția acută cu EBV, CMV, hepatita cu virus C, HIV (semne și simptome sistemice prezente); infecția cu H.pylori;
- Bolile autoimune: LES (diagnosticul necesită criteriile bine stabilite, inclusive cele imunologice);
- Anemia hemolitică autoimună (Sindromul Evans);
- Sindroame de imunodeficiență (PTI și infecții recurente);
- Consumul de toxice medicamentoase (fenitoin, valproat, vancomicină și altele);
- Sindromul hemoltic și uremic (trombocitopenie, anemie hemolitică cu schizocite pe frotiul de sânge și retenție azotată);
- Purpura trombotică trombocitopenică (trombocitopenie, anemie hemolitică cu schizocite pe frotiul de sange, manifestări neurologice);
- Coagularea vasculară diseminată (istoric de traumă, sepsis, malignități);
- Cauzele genetice (menționate la cauzele de trombocitopenie).

Tratament

Tratamentul PTI poate varia de la monitorizare ("watchful waiting") până la terapii imunosupresive de generație nouă. Decizia terapeutică se bazează pe valoarea trombocitelor în asociere cu gravitatea simptomatologiei clinice. Managementul PTI nu este pe deplin standardizat, iar inițerea tratamentului farmacologic trebuie să ia în considerare mai multe variabile (semnele clinice, preferințele pacientului, experiența medicului în această patologie).

Măsuri generale: restricționarea activității fizice cu risc crescut de traumatizare; evitarea medicației cu activitate antiplachetară (ibuprofen sau alte antiinflamatorii nesteroidiene, warfarină,aspirină); monitorizarea menstrelor

Tratament farmocologic. Tratamentul farmacologic nu este recomandat în cazurile de PTI fără sângerări sau cu sângerări minore (cum sunt manifestările cutanate ca peteșiile, echimozele) și valoare confortabilă a trombocitelor.

Tratamentul farmacologic este recomandat în următoarele situații:

- hemoragii amenințătoare de viață: epistaxis masiv prelungit, sângerări gastro-intestinale sau hemoragii intracraniene;
- valori ale trombocitelor sub 10.000/mm3 și semne de sângerare cutanată (echimoze extinse, peteșii);
- valori ale trombocitelor sub 30.000/mm3 și semne moderate de sângerare la nivelul mucoaselor (purpură "umedă"), epistaxis sau hematurie;
- cefalee brusc instalată sau modificări neurologice în contextul unei trombocitopenii sub 20.000/mm3 sau după traumatism cranian (acești pacienți trebuie tratați de urgență deoarece prezintă risc de hemoragie intracraniană.

Schemele de tratament utilizate constă în :

- Imunoglobuline IV 0.8-1 g/kgcorp/doză (Soc. Am. de Hematologie : 0,4-0,5 g/kgc/doză , între 1 și 5 doze)
- Imunglobuline IV anti D (bolus 50-75 μg/kg IV anti-D)
- Glucocorticoizi (oral sau iv în cure scurte) ex. metil prednisolon iv 20-30 mg/kg/zi X 3 zile.

Terapia cu imunoglobuline IV este foarte costisitoare. Corticoterapia de lungă durată trebuie evitată, mai ales la copii sub 10 ani, datorită multiplelor efecte secundare: obezitate, sindrom Cushing iatrogen, osteoporoză, deprimarea imunității, gastrite, hipertensiune arterială, hipostatură, creșterea riscului de diabet zaharat, modificări comportamentale. Pentru evitarea efectelor secundare severe ale corticoterapiei, în cazurile cronice de PTI sunt valabile noi terapii alternative: Rituximab, Azatioprina (sau 6-mercaptopurina), Ciclosporina, agoniști ai receptorului trombopoetinei: Eltrombopag, Romiplostin.

Splenectomia este de evitat, la copii cu varsta sub 5 ani, deoarece prezintă risc crescut de infecții. Este indicată în cazurile de PTI cu manifestări clinice persistente și care necesită tratament medicamentos repetat. Totuși, splenectomia este eficientă în 60-80% din cazurile de PTI cronică. Se recomandă temporizarea după 12 luni de la diagnosticul de PTI. Splenectomie trebuie precedată de vaccinări suplimentare (antipneumococic, antimeningococic, antihemofilică).

Terapii adjuvante: terapie hormonală în cazul menstrelor abundente și prelungite, agenți antifibrinolitici (acid epsilon aminocaproic, acid tranexamic) în caz de gingivoragii, epistaxis abundent, transfuzii de concentrat trombocitar în cazurile de hemoragii intracraniene, intervenții chirurgicale sau ca primă linie terapeutică cand se dorește creșterea imediată a valorilor trombocitelor.

Prognostic și evoluție

Remisiunea spontană se observă în aproximativ 50% din cazuri după luni sau chiar ani în cazul PTI cronice. Acest patern este întâlnit mai frecvent în cazurile în care trombocitopenia nu este severă, iar copiii cu vârsta sub 10 ani au șanse mai mari de remisiune.

PTI cronică refractară se definește ca PTI persistentă după splenectomie și tratament cu imunoglobuline iv, glucocorticoizi și Rituximab. În acste cazuri se utilizează diverse scheme terapeutice ce includ agoniști ai receptorului trombopoetinei, azatioprină, ciclofosfamidă, ciclosporină, vincristină sau vinblastină.

V.6. COAGULOPATII

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu

Hemostaza : elemente de fiziologie

Hemostaza reprezintă procesul prin care se asigură oprirea hemoragiilor ca urmare a distrucției peretelui capilar prin formarea unei rețele de fibrină. Acest proces se desfășoară în 2 faze: hemostaza primară (timpul vasculo-plachetar) și hemostaza secundară (coagularea).

Cascada coagulării constă în activarea secvențială a unor serii de proenzime sau a unor precursori proteici inactivi (zimogene) în enzime active. Unul dintre complexele multicomponent majore implicate în cascada coagulării este calea intrinsecă, prin factorul IX activat (F IXa), factorul VIII activat (F VIIIa), calciu și fosfolipide (ca și cofactori) și factorul X ca și substrat. Factorul IXa poate fi generat ori de factorul XIa, pe calea intrisecă sau prin intermediul complexului factor tisular/factor VIIa. Generarea susținută și continuă de trombină depinde de activarea factorilor IX și VIII. Factorul VIII este activat atât de factorul Xa cât și de trombină, iar factorul IX este activat de factorul XIa via trombină, cât și de factorul VIIa. În concluzie, creșterea progresivă a activării factorilor VIII și IX are loc doar dacă se formează factorul Xa și trombina.

HEMOFILII

Epidemiologie, modalități de transmitere, clasificare

Hemofiliile reprezintă un grup de boli caracterizate prin tulburări de coagulare, ca urmare a deficienței unor factori plasmatici ai coagulării și care sunt, predominant, congenitale. Termenul de hemofilie se referă, de obicei, la cele mai frecvente tulburări: hemofilia A și B, dar există și forme rare hemofilia C (deficiența de factor XI), parahemophilia, boala Owren (o tendință hemoragică ereditară ca urmare a deficitului de factor de coagulare V).

Modalități de transmitere

Hemofilia A și B sunt maladii cu transmitere legată de X, recesivă. Se întâlnesc aproape exclusiv la sexul masculin, iar femeile sunt purtătoare de boală. În mod excepțional, persoanele

de sex feminin care sunt purtătoare pot prezenta manifestări hemoragice ușoare. În general sunt afectate toate grupurile entice și se găsește în toată lumea.

Clasificarea hemofiliei în funcție de nivelul de factor :

- forma ușoară: >5%
- forma moderată: 1%-5%
- forma severă: < 1%.

Hemofilia A sau deficiența de factor VIII afectează 1 din 5000 la 10.000 de persoane de sex masculin, din care aproximativ 60% au hemofilie formă severă.

Hemofilia B (Boala Christmas) sau deficiența de factor IX afectează 1 din 25.000-30.000 de persoane de sex masculin, iar aproximativ 50% au forma severă de boală.

Manifestările clinice

Majoritatea cazurilor de hemofilie severă se prezintă în jurul vârstei de 12-18 luni cu echimoze, hemartroze, sângerări gingivale la microtraumatisme sau după o procedură chirurgicală. Vârsta la momentul diagnosticului variază în funcție de gradul de severitate al bolii - de la 1 lună la 8 luni sau chiar la 36 de luni, șansele crescând în cazurile cu istoric familial pozitiv. Rar hemofilia se poate manifesta de la naștere. În ceea ce privește hemofilia ușoară sau moderată, momentul diagnosticului este mult întârziat, cel mai frecvent, cu ocazia unui traumatism important sau o intervenție chirurgicală majoră. Pacienții cu hemofilie pot prezenta sângerări oriunde, dar cele mai frecvente localizări sunt: nazo-faringiene, la nivelul articulațiilor și mușchilor, intracranian, gastro-intestinal, genito-urinar.

La sugar: sângerări în sistemul nervos central (hemoragii intracerebrale la nou-născut), localizări extracraniene ca cefalhematomul, locurile de puncție venoasă.

Echimozele, sângerările intraarticulare sau în alte sedii musculo-scheletale pot apărea odată ce copilul începe să meargă, iar sângerările la nivelul mucoasei bucale sunt frecvente la grupul de vârstă 1-3 ani.

Sângerările intracraniene: la nou-născut (3-4%), la toate vârstele spontan sau după un traumatism. Localizările pot fi intracerebrale, subdurale, subarahnoidiene sau epidurale. Clinic se manifestă prin cefalee, vărsături, letargie, convulsii. Hemoragiile intracraniene se pot solda cu sechele neurologice (retard psiho-motor, paralizie cerebrală), iar copiii mari au un prognostic mai bun decât nou-născuții.

Sângerările la nivel articular şi muscular: Hemartroza (sângerarea în cavitatea articulară de la nivelul vaselor sinoviale) reprezintă cel mai frecvent simptom al hemofiliei. Sunt afectate: articulația genunchiului , gleznei și cotului, umăr, șold, iar de multe ori recăderile implică aceeași articulație. Hemartroza se manifestă clinic prin tumefacție cu căldură locală, durere acută și impotență funcțională, cu reducerea în timp a mobilității și dizabilitate fizică.

Sângerările intramusculare au ca rezultat formarea de hematoame: sunt afectați mușchii membrelor inferioare (iliopsoas, quadriceps) și musculatura brațelor. Hematoamele musculare pot evolua cu compromiterea structurilor neuromusculare cu sindrom de compartimentare, iar netratate se pot constitui în formațiuni pseudotumorale (hematoame inconjurate de o membrană fibroasă). Recurențele hemoragice sunt commune.

Sângerările oro-faringiene

Sângerările gastro-intestinale: hematoamele intraabdominale, mai ales cele de la nivelul peretelui intestinal.

Sângerările genito-urinare: hematurie, rar se pot întâlni fenomene de obstrucție ureterală prin formarea de cheaguri, cu dureri colicative.

Investigații paraclinice

Testele de laborator susțin diagnosticul, forma bolii, prezența de inhibitori și investigații imagistice pentru evaluarea sângerărilor acute.

Date de laborator:

- hemoleucograma: valori normale ale trombocitelor;
- investigarea hemostazei relevă valori normale ale timpului de sângerare, timpului de protrombină și ale fibrinogenului; dar timpul de coagulare, timpul Howell și timpul parțial de tromboplastină activat (APTT) sunt prelungite.
- dozarea activității factorului VIII - hemofilia A și a factorului IX - hemofilia B;
- teste genetice;
- atunci când nu este posibilă dozarea activității acestor factori se poate utiliza metoda de corecție a timpului Howell cu adaos de plasmă proaspătă pentru F VIII și plasmă adsorbită pentru F IX;
- testarea pentru inhibitori ai factorului VIII, este indicată în cazul sângerărilor care nu sunt controlate cu cantități corecte de factor VIII
- teste pentru boala von Willebrand (Antigen- factor vW);
- teste screening pentru HIV și hepatite.

Investigațiile imagistice sunt utilizate pentru evaluarea sângerărilor acute:

- CT,
- RMN cranio-cerebral și coloană,
- RMN pentru evaluarea cartilagiilor, sinovialei și spațiului articular,
- Ecografii pentru evaluarea articulațiilor sau a altor zone interesate.

Diagnosticul pozitiv

Istoric familial, manifestări hemoragice, modificarea testelor care explorează hemostaza, dozarea activității factorului (VIII sau IX) și testele genetice. Criteriul de diagnostic pozitiv este reprezentat de dozarea activității factorului VIII sau IX cu valori < 40% sau pozitivitatea testelor moleculare (genetice). De asemenea, trebuie dozat antigenul pentru factorul von Willenbrand (FvW) .

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al hemofiliei se face cu alte maladii ereditare ale coagulării sau cu alte boli care implică alungirea APTT-ului:

- Diagnosticul diferențial între hemofilia A și B
- Boala von Willebrand: (3 tipuri și mai multe subtipuri) : hemoragii la nivel cutaneo-mucos și prelungirea timpului de sângerare, agregabilitatea trombocitelor la ristocetină și colagen este afectată, iar diagnosticul se stabilește prin dozarea de factor von Willebrand sau antigen von Willebrand;
- Deficit de factor IX- transmitere autosomal recesivă;

- Deficit de factor XII (factor Hageman), de prekalikreină, kininogen cu greutate molecular mare- se caracterizează prin prelungirea APPT-ului;
- Deficit de factor II (protrombină), factor V, factor VII și factor X;
- Deficit de factor XI (hemofilia C): coagulopatie ereditară rară, autozomal dominant sau recesivă; are ca particularitate sângerarea tardivă, declanșată la 4-5 zile postchirurgical;
- Maladii ale fibrinogenului (factorul I)- pot fi asimptomatice, ușoare sau severe;
- Deficit de factor XIII- maladie rar întâlnită, cu transmitere autozomal recesivă, ce se manifestă prin sângerări la nivelul bontului ombilical, dar și prin hemoragii intracraniene spontane sau după traumatism minor. Diagnosticul de stabilește prin dozarea de factor XIII.
- Trombopatiile ereditare: clinic se manifestă prin sângerări similare cu cele din trombocitopenii. Diagnosticul este stabilit prin evaluarea agregabilității plachetare prin citometria în flux și în microscopia electronic (s*indromul Bernard-Soulier, trombastenia Glantzmann).*
- Hemofilia dobândită (afecțiuni parenchimatoase hepatice severe, imunocogulopatii);
- Sindromul antifosfolipidic este caracterizat prin prezenţa anticorpilor antifosfolipidici, trombozelor arteriale şi/sau venoase (boli autoimune, sifilis, infecţia HIV);
- Coagularea intravasculară diseminată este o coagulopatie de consum cu cauzele variate: sepsis, malignități, necroze tisulare, leziuni endoteliale.
- Boala hemoragică a nou-născutului: prin deficit de vitamina K, cu afectarea sintezei factorilor de coagulare vitamin-K dependenţi (II, VII, IX, X). Cauzele sunt variate: prematuritate, tratament prelungit cu antibiotic, medicamente administrate mamei ca fenitoin, fenobarbital, tuberculostatice, anticoagulante), nutriție parenterală. Semnele clinice pot apărea în zilele 3-4 de viață cu hemoragie digestivă superioară sau inferioară, hemoragii intracraniene sau pulmonare, sau tardiv după prima săptămână de viață cu hemoragii cerebrale severe. Prevenirea bolii se face prin administrarea de vitamină K la nou-născut.
- Sindromul copilului bătut (Sindromul Silverman);
- Sindromul Ehlers Danlos boală genetică rară, determinată de o anomalie a ţesutului conjunctiv cu hematoame , apărute spontan sau provocate de traumatisme minore, fără tulburări de coagulare.

Tratament

După stabilirea diagnosticului de hemofilie sunt necesare o serie de evaluări și recomandări:

- Evaluarea articulațiilor la pacienții care au un istoric de hemartroze
- Screening pentru hepatită A, B C și HIV;
- Evitarea traumatismelor, a injecțiilor intramusculare (doar subcutanat), evitarea administrării de antiagregante plachetare, antiinflamatorii nesteroidiene;
- Sfat genetic, în special în cazurile nou diagnosticate intr-o familie.

Managementul copiilor cu hemofilie are la bază o serie ghidul Federației Internaționale de Hemofilie:

- Terapia substitutivă actuală cu factori de coagulare recombinanți-tehnologia recombinării ADN-ului sau factori plasmatici (în trecut cu derivate din plasmă- plasmă proaspătă congelată, crioprecipitate);
- Agenți farmacologici: agenți fbrinolitici (acid tranexamic sau acid aminocaproic), desmopresină;
- Managementul sângerărilor acute;
- Managementul complicațiilor cronice;
- Kinetoterapia;
- Managementul chirurgical;
- Managementul pacienților cu inhibitori;
- Diagnosticul antenatal și detectarea purtătorilor;
- Noutăți teraputice- terapii de viitor.

Managementul sângerărilor acute: administrarea de factor recombinant corespunzător(VIII sau IX), eventual masă eritrocitară sau agenți farmacologici non-factor în cazul sângerărilor masive ce nu pot fi controlate. Cantitatea și durata administrării de factor se stabilește în funcție de sediul si severitatea sângerării.

Dozele de factor VIII și IX diferă, factorul VIII are un timp de înjumătățire de 8-12 ore, în timp ce factorul IX de 18-24 de ore.

Prevenția manifestărilor primare este utilizată în cazurile cu boală severă prin administrarea de infuzii profilactice de factor VIII recombinant de 3 ori pe săptamână pentru a menține activitatea factorului peste 1% în vederea eliminării posibilității sângerărilor spontane și prevenirea afectării cronice articulare. Pentru hemofilia B, factorul IX recombinant se administrează de două ori pe săptămână. Avantajul terapiei profilactice constă în faptul că majoritatea sângerărilor, în special cele articulare pot fi prevenite, iar artropatia hemofilică poate fi evitată.

Prevenția complicațiilor secundare sau profilaxia secundară se inițiază după instalarea afectării articulare și poate fi administrată pe termen lung sau în preajma perioadelor de activitate intensă sau a procedurilor chirurgicale

Managementul complicațiilor cronice (sinovita cronică, artropatia hemofilică cronică deformantă, pseudotumorile, pierderea masei musculare), kinetoterapia și reabilitarea pacientului hemofilic cronic implică o echipă multidisciplinară Tratamentul pacienților care au dezvoltat inhibitori include mai multe opțiuni:

- pentru sângerările acute se utilizează "by-passing agents": Factorul VII activat recombinant (rFVIIa) sau FEIBA;
- TTI (tratamentului de toleranță imună) în care se administrează doze mari de factor VIII pentru perioade lungi de timp sau diferite medicamente care scad reacția sistemului imun.

V.7. TROMBOFILII

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu

Trombofilia reprezintă o tulburare ereditară de hipercoagulabilitate. Pacienții cu hipercoagulabilitate au un risc mai mare de a dezvolta cheaguri sangvine și tromboze arteriale sau venoase decât populația generală. Dintre acestea, tromboza venoasă și tromboembolismul pulmonar sunt asociate cu o mortalitate și morbiditate crescute.

Tabel 5.4. Tulburări ereditare asociate cu hipercoagulabilitate
• Deficitul de antitrombină • Deficitul de proteină C • Deficitul de proteină S • Rezistența la proteina C activată (APC) secundară mutației factorului V Leiden • Mutația G20210A a protrombinei • Disfibrinogenemii

Fiziopatologie

Hemostaza are rolul de a menține echilibrul între sângerare, ca răspuns la o leziune vasculară, și activitatea agenților procoagulanți, pentru a preveni hipercoagulabilitatea și tromboza. Există o serie de factori de risc ereditari pentru tromboză. Calea de neutralizare a factorului V Leiden activat poate fi afectată atunci când există o deficiență de proteină C sau proteina S. Neutralizarea factorului Xa activat și a trombinei este alterată de un deficit de antitrombină III.

Deficitul de antitrombină (AT)

AT este o proteină plasmatică sintetizată de ficat ce are ca rol neutralizarea proteazelor serice generate de cascada coagulării, incluzând trombina, factorul Xa si IXa. Deficiența de AT este cel mai frecvent asociată cu tromboza venoasă. Copii care prezintă această tulburare pot dezvolta cheaguri cu localizări mai puțin obișnuite, precum venele mezenterice sau venele splenice.

Deficitul de proteina C

Proteina C este o proteină vitamino-K dependentă sintetizată la nivelul ficatului. Deficiența de proteină C este o boală ereditară heterozigotă autosomal-dominantă; poate fi și autosomal-recesivă în formele severe de boală.

În familiile afectate, 75% din membri prezintă unul sau mai multe evenimente trombotice, care apar spontan (70%) sau în contextul unor factori de risc asociați (30%) precum sarcină, naștere, intervenție chirurgicală, traumă, contraceptive hormonale. Cele mai frecvente localizări ale trombozei sunt venele profunde ale membrelor inferioare, venele iliofemurale, venele mezenterice. În peste 60% din cazuri apar tromboze venoase recurente, iar 40% din pacienți dezvoltă tromboembolism pulmonar. Alte forme de manifestare a deficienței de proteină

C includ tromboflebita venoasă superficială a membrelor inferioare și tromboza venoasă cerebrală. Purpura fulminans la copilul mic poate sugera deficit de proteina C.

Deficitul de proteină S

Proteina S este o proteină vitamino-K dependentă care intensifică efectul anticoagulant al proteinei C activate (APC). Este sintetizată de la nivelul ficatului, dar și de celulele endoteliale, megacariocite și celulele nervoase, și are funcție de co-factor pentru APC, inactivând factorii Va și VIIIa. Deficiența de proteină S este asociată cu un risc de tromboză similar cu cel al deficienței de proteină C.

Din punct de vedere clinic, manifestările sunt similare cu cele întâlnite în deficiența de proteină C și antitrombină, fiind reprezentate de tromboză venoasă, tromboflebită superficială și embolism pulmonar.

Rezistența la APC secundară mutației factorului V Leiden

APC, un anticoagulant natural, inactivează factorii Va și VIIa. În cazul rezistenței la APC factorul V Leiden nu poate fi inactivat. Rezistența la APC se caracterizează printr-un răspuns anticoagulant redus după adăugarea unei cantități standard de APC în plasmă. Factorul V Leiden este asociat cu un risc de 3 ori mai mare de avort spontan în ultimul trimestru decât populația generală. Complicații obstetricale precum preeclampsie severă, dezlipire de placentă, întârziere în creștere intrauterină sau sarcina oprită în evoluție sunt asociate cu tromboză arterială intervilozitară și secundar cu insuficiență placentară.

Homocistinuria și mutația metil-tetrahidrofolat-reductazei (MTHFR)

Homocistinuria este o eroare înăscută de metabolism ce apare în copilărie. Datorită metabolismului deficitar al homocisteinei, nivele crescute ale acestui aminoacid se acumulează în sânge și este excretat în urină. Copii afectați dezvoltă prematur ateroscleroză și tromboembolism arterial și venos, asociate cu alte simptome precum retard mental, ectopie de cristalin, anomalii scheletice. Mecanismul prin care hiperhomocistinuria are rol de factor de risc aterogen și trombogen nu este încă complet elucidat.

MTHFR este o enzimă care catalizează remetilarea homocisteinei la metionină. Mutația MTHFR poate conduce la nivele ridicate de homocisteină, prin afectarea căii de remetilare, mai ales la persoanele cu deficit de folați. Varianta homozigotă a acestei mutații este asociată cu un risc crescut de complicații la femei pe parcusul sarcinii, incluzând anomalii cromozomiale, avorturi spontane recurente, preeclampsie, afecțiuni ale placentei, precum și fenomene tromboembolice survenite în ultimul trimestru de sarcină și chiar în perioada post-partum.

Investigații de laborator

Există numeroase teste pentru investigarea stărilor de hipercoagulabilitate și a trombofiliei. Majoritatea acestora nu ar trebui efectuate atunci când pacientul se află sub tratament cu anticoagulante sau prezintă tromboze active, deoarece rezultatele pot fi influențate.

În funcție de tulburarea suspicionată se pot realiza urmatoarele teste:

- D-dimeri (utili pentru depistarea prezenței unei tromboze);
- aPTT (timpul parțial de tromboplastină activată), PT (timpul de proteombină), Ac anticardiolipina, Ac anti β2-glicoproteina 1 (utili în suspiciune de sindrom antifosfolipidic);

- măsurarea activității APC (utili în suspiciune de rezistența la proteina C activată secundară mutației factor V Leiden);
- măsurarea nivelelor de proteină C, proteină S și AT III.

Diagnostic diferențial

Alte patologii asociate cu tromboza care ar trebui luate în considerare în stabilirea diagnosticului sunt: hemoglobinuria paroxistică nocturnă, homocisteinemia, trombocitopenia post heparino-terapie, ateroscleroză, policitemia vera, anemia falciformă (siclemia).

Management și tratament

Este important ca pentru fiecare pacient diagnosticat cu o tulburare trombotică ereditară să fie efectuată o anamneză familială amănunțită, deoarece până la jumîtate din rudele acestuia pot fi afectate. Toți purtătorii unei patologii legate de trombofilie trebuie să fie atent evaluați înainte de orice intervenție chirurgicală sau obstetricală care implică un risc trombotic crescut, și trebuie avut în vedere un tratament profilactic anticoagulant corespunzător. Pe lângă terapia profilactică, se pot utiliza substituienți ai factorilor deficitari responsabili de trombofilie, utilizând produse recombinate sau concentrate pentru a crește nivelul plasmatic al acestora. De regulă, femeile cu evenimente trombotice în antecedente beneficiază de heparino-terapie profilactică pe parcursul sarcinii. Femeile asimptomatice cu trombofilie primesc heparino-terapie pe parcursul ultimului trimestru de sarcină și în perioada postpartum.

Tratamentul pacienților cu accidente trombotice acute constă în terapie anticoagulantă timp de 3 – 6 luni, utilizând heparină, heparină cu greutate moleculară mică sau antagoniști orali de vitamină K (warfarină). Warfarina este mai puțin utilizată la copii, dar există noi agenți anticoagulanți orali precum dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

V.8. LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

Dr. Silvia Dumitraș
Dr. Mirabela Subotnicu

Leucemiile reprezintă un grup heterogen de boli maligne ale ţesuturilor hematoformatoare. Acestea se disting prin câteva caracteristici:

- reprezintă cea mai frecventă malignitate a copilului;
- sunt proliferări neoplazice generalizate, de la început;
- proliferarea neoplazică interesează leucocitele şi precursorii acestora;
- leucemiile acute reprezintă 95-97% din totalul acestora, iar formele cronice doar 3-5%;
- răspunsul la tratament este deseori favorabil, în special în leucemia acută limfoblastică;
- Evoluţia naturală a bolii este constant fatală în lipsa tratamentului.

Leucemia acută reprezintă hiperproliferarea unei clone celulare maligne derivată dintr-o linie celulară hematopoetică „blocată" într-un anumit moment al creşterii celulare. Blaştii leucemici păstrează caracteristicile celulei din momentul „blocajului" (imunomarkeri de suprafaţă, rearanjamente genice, caractere citochimice).

Epidemiologie

Cea mai frecventă malignitate la copil este leucemia acută reprezentând aproximativ 30% din cazurile de cancer în copilărie. Statistic, aceasta este urmată de tumorile maligne ale SNC, limfoame, neuroblastom, tumori renale, tumori ale ţesuturilor moi, osteosarcom, retinoblastom.

Leucemia acută limfoblastică reprezintă 76%-80% din totalul cazurilor de leucemii. Frecvenţa leucemiei acute limfoblastice înregistrează o creştere după vârsta de un an, cu vârf de incidenţă între 3-5 ani.

La copil raportul LAL/LANL este 4/1, invers faţă de situaţia de la adult. Incidenţa LAL este mai crescută la rasa albă faţă de cea neagră (1,8/1) şi la sexul masculin faţă de cel feminin (1,2/1).

Factori de risc exogeni

Rolul factorilor exogeni (radiaţii ionizante, câmpuri electromagnetice, substanţe chimice şi medicamente, agenţi infecţioşi) deşi controversat nu poate fi minimalizat. La om este cunoscut efectul mielotoxic şi leucemogen al benzenului, produselor petroliere, pesticidelor, coloranţilor. De asemenea, există dovezi că tratamentul cu diferiţi agenţi antitumorali pentru o primă malignitate sau pentru boli de colagen sau vasculite sistemice este asociat cu un risc crescut al leucemiei ca malignitate secundară; de exemplu, epipodofilotoxine, antracicline, agenţi alchilanţi (Ciclofosfamidă), antimetaboliţi (Metotrexat).

Virusurile: - virusuri oncogene, grup de virusuri ARN, denumite onco-RNA-virusuri tip "C" şi încadrate într-o clasă specială *retrovirusuri*. - *virusurile neoncogene*, implicate în malignizare prin captarea şi inserarea în genomul celulei gazdă a unei oncogene sau prin activarea unei oncogene deja existentă în genom (ex. virusurile herpetice: herpes simplex, citomegalic, varicelo-zosterian, Epstein-Barr).

Factori predispozanți

a. Factori genetici

Anomaliile cromozomiale primare par a induce o serie de boli, cu determinare genică, care predispun la malignităţi, constituind adevărate stări preleucemice. (Tabel 5.5.).

Tabel 5.5. Sindroame genetice care predispun la malignităţi

Sindrom	Transmitere	Anomalia genetică	Tip de cancer
Anemia Fanconi	autosomal recesivă	„fragilitate" cromozomială	• leucemie acută • mielodisplazie
Sindrom Louis-Bar	autosomal recesivă	„fragilitate" cromozomială crs 7(7q32) crs 14 (14q11) crs X	• leucemia acută • cancer cutanat
Sindrom Bloom	autosomal recesivă	„fragilitate" cromozomială cromozomi cvadriradicali	• leucemie acută
Sindrom Li-Fraumeni	autosomal dominantă	mutaţii sau deleţia genei P53 crs 17 (17p13)	• cancer de sân • sarcoame • tumori cerebrale • leucemie
Sindrom Down	-	anomalie cromozomială numerică (trisomie 21)	• leucemii acute
Neurofibromatoza tip I	autosomal dominantă	mutaţii sau deleţia genei NF1 crs17 (17q11)	• neurofibroame • sarcoame • leucemii • tumori cerebrale

Tablou clinic

În general, debutul bolii este insidios cu manifestări clinice iniţiale nespecifice şi nesugestive, cu o durată medie de aproximativ 4 săptămâni înaintea stabilirii diagnosticului. Rareori (15% din cazuri), debutul este brutal cu alterarea stării generale, hemoragii fulminante sau infecţii severe.

Leucemia acută fiind o proliferare neoplazică generalizată de origine hematopoietică, manifestările clinice se pot grupa în două categorii:

- manifestări clinice determinate de supresia hematopoiezei normale prin infiltrarea măduvei osoase = sindrom infiltrativ medular;
- manifestări clinice determinate de infiltraţia cu celule blastice a organelor şi ţesuturilor extramedulare = sindrom infiltrativ extramedular (leucemia extramedulară).

Sindrom infiltrativ medular

Infiltraţia blastică medulară realizează o insuficienţă medulară cu pancitopenie periferică: anemie, neutropenie şi trombocitopenie.

1) ***Sindromul anemic*** este aproape constant (90% din cazurile de LAL) la debut. Paloarea intensă se insoţeşte de anorexie, astenie, irascibilitate, stare de rău general şi uneori, de

semne cardiovasculare: suflu sistolic, tahicardie, edeme. Valorile hemoglobinei pot varia de la 2,7 g % până la 14 g%, cu o medie de 7 g%.

2) ***Sindromul infecţios*** poate constitui semnul inaugural şi este condiţionat de neutropenie unic (angină eritematoasă, pultacee, ulcero-necrotică, pneumonie, stomatită, vaginită, anorectită etc

3) ***Sindromul hemoragic*** poate apare precoce, apariţia sindromului hemoragic cutanat (peteşii, purpură, echimoze), la nivelul mucoaselor (epistaxis şi gingivoragii) şi rar hematurie şi menometroragie. O trombocitopenie severă poate fi însoțită de sindrom hemoragic grav, inclusiv hemoragie meningocerebrală. Uneori apar și fenomene de coagulare intravasculară diseminată, în special în formele de leucemie acută cu leucocitoză importantă (peste 200.000 /mm^3).

Sindromul infiltrativ extramedular

Este consecinţa acumulării de blaşti leucemici în orice organ sau ţesut. Infiltraţia blastică poate fi aparentă clinic sau ocultă (decelabilă histologic).

1) ***Hepatosplenomegalia*** (la 80% dintre pacienți)

2) ***Adenopatiile*** frecvente, de talie medie, sunt de obicei generalizate și interesează grupele ganglionare superficiale (cervicale, axilare, inghinale), dar şi uneori grupele ganglionare profunde. Adenopatiile mediastinale, voluminoase pot determina clinic semne de compresie pe vena cavă superioară (edem în pelerină, turgescenţa jugularelor, pletoră facială) semne de compresie traheobronşică (tuse de iritaţie, dispnee, wheezing, tiraj, cornaj) sau simptome de afectare recurenţială (voce şi/sau tuse bitonală).

3) ***Manifestările osteoarticulare*** (40%) Durerile osoase sunt difuze sau localizate juxtaarticular, uneori cu impotenţă funcţională sau tumefacţie având caracter inflamator. Afectarea osteoarticulară în LAL se realizează prin mai multe mecanisme: infiltrarea blastică periostală, infarctizări osoase, expansiunea cavităţii medulare datorită infiltratului blastic.

4) ***Manifestări neurologice***

- *Leucemia SNC* (5%) este factor de prognostic nefavorabil. Poate fi asimptomatică, fiind descoperită la puncţia lombară de rutină.
- semne de hipertensiune intracraniană: cefalee, vărsături matinale, edem papilar, tulburări respiratorii, redoare de ceafă.
- convulsii;
- paralizii nervi cranieni;
- semne infundibulotuberiene (prin infiltraţia leucemică a axului hipotalamohipofizar): polifagie, creştere ponderală nejustificată (în absenţa corticoterapiei), diabet insipid (prin secreţie inadecvată de ADH).
- manifestări piramidale: ROT vii, inegale, clonus, spasticitate, paralizii sau hemiplegii spastice (tip neuron motor central), semn Babinski.
- manifestări extrapiramidale şi cerebeloase: hipertonie, contractură, mişcări diskinetice, ataxie, tulburări de echilibru şi coordonare.
- semne de compresiune a măduvei spinării (excepţional în LAL şi produse prin infiltraţia leucemică epidurală): paralizie flască (de tip neuron motor periferic) la nivelul membrelor inferioare, tulburări sfincteriene, dureri radiculare, tulburări de sensibilitate, sindrom Brown-Sequard.

- tulburări de vorbire, vedere, auz, tulburări psihice, convulsii, tulburări vegetative severe şi alterarea progresivă a stării de conştienţă (somnolenţă, confuzie, obnubilare, comă).

5) ***Leucemia testiculară*** Infiltraţia blastică poate fi ocultă sau manifestă prin tumefacţie dureroasă, de consistenţă fermă a glandei afectate. este bilaterală.

6) ***Leucemia renală*** - nefromegalie.

7) ***Manifestările oculare*** hemoragii retiniene şi edem papilar;

8) ***Manifestările pulmonare*** sunt rare;

9) ***Pancardita leucemică*** este o entitate excepţională;

10) ***Manifestări gastrointestinale*** - enterita necrozantă.

11) ***Sindromul de liză blastică*** este o complicaţie metabolică ce apare în leucemiile acute hiperleucocitare sau cu sindrom infiltrativ extramedular important . Ca urmare a lizei blastice rapide şi intensificării catabolismului purinelor se produc creşteri excesive ale acidului uric care, la peste 10 mg%, antrenează precipitarea uraţilor în tubii renali colectori, cu instalarea unei insuficienţe renale acute, acidoză metabolică şi hiperpotasemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiponatremie. Valori ale potasiului mai mari de 7mEq/l induc o afectare cardiacă gravă.

12) Leucostazia reprezintă un fenomen ce apare în leucemiile hiperleucocitare şi se datorează modificărilor reologice la nivelul circulaţiei capilare (în special cerebral şi pulmonar) cu apariţia fenomenului de sludging, trombozelor vasculare prin „agregarea" de celule blastice. Trombocitopenia poate determina apariţia de hemoragii în aceste teritorii.

Urgențe LAL: sindromul mediastinal (sindromul cav superior şi insuficienţa respiratorie acută), infecţii grave, sindrom hemoragic sever (hemoragie cerebrală, coagulare intravasculară diseminată), sindromul de compresie epidural, sindromul de secreţie inadecvată de ADH. La acestea, trebuie adăugate două manifestări clinice ce apar la debutul leucemiilor hiperleucocitare şi care se pot constitui în urgenţe terapeutice majore: sindromul de liză blastică şi leucostază.

Clasificarea leucemiilor acute limfoblastice

a. <u>Analiza morfologică a blaștilor</u>

Coloraţii standard May-Grűnwald-Giemsa, Wright-Giemsa sau coloraţia Romanowsky

Sistemul FAB de clasificare a LAL defineşte trei tipuri de limfoblaşti (Tabel 5.6.):

Tabel 5.6. Clasificarea morfologică a LAL (sistemul FAB)

Trăsături citologice	**L1 (85%)**	**L2 (14%)**	**L3 (1%)**
Mărimea celulei	mică	mare, heterogenă	mare, moderat heterogenă
Cromatina nucleară	omogenă	variabilă, heterogenă	fin granulară, omogenă
Forma nucleului	regulată, ocazional incizat sau dantelat	incizat sau dantelat	regulată, rotund, ovalar
Nucleolii	invizibili, slab vizibili	vizibili, mari	veziculoşi, multipli
Cantitatea citoplasmei	redusă	variabilă, moderat abundentă	moderat abundentă
Bazofilia citoplasmei	slabă, moderată	variabilă	Intensă
Vacuolizarea citoplasmei	variabilă	variabilă	Intensă

Morfologia L1 al LAL se asociază cu o rată ridicată de inducţie a remisiunii şi o evoluţie mai bună decât al LAL cu o morfologie L2, iar pacienţii cu LAL L3 au o evoluţie nefavorabilă şi un prognostic sever.

b. ***Analiza citochimică (reacţii de culoare)***

Reacţia PAS *(coloraţia PAS)* este pozitivă pe blaştii leucemici (T sau B) într-un procent ce variază între 60% şi 90% din cazuri.

Coloraţia cu Negru Sudan B Leucemiile acute limfoblastice sunt Negru Sudan negative, iar leucemiile acute nonlimfoblastice sunt Negru Sudan positive, în grad variabil, dependent de tip (excepţie LANL M7 care este Negru Sudan negativă).

Reacţii de culoare enzimatice

Reacţia pentru peroxidaze. Limfoblaştii sunt peroxidazo-negativi, reacţia pentru peroxidaze este considerată marker pentru linia mieloidă.

Reacţia pentru esterazele citoplasmatice nespecifice este intens pozitivă în seria monocitară, pozitivă în seria granulocitară şi negativă (sau foarte slab pozitivă) în seria limfocitară.

Fosfataza acidă citoplasmatică este un marker valoros de recunoaştere al formelor LAL T. Reacţia pozitivă pentru fosfatază acidă este considerată caracteristică pentru linia celulară T.

c. Analiza biochimică

Markerii biochimici (enzimatici) citoplasmatici

Terminal dezoxinuclotidil transferaza *(Tdt)* Enzima Tdt este prezentă, în mod normal, în toate stadiile de diferenţiere ale limfocitelor şi este absentă în limfocitele T şi B mature. Activitatea crescută este considerată specifică liniei limfoblastice , element de diferenţiere între LAL şi LANL.

Receptori citoplasmatici pentru glucocorticoizi Cel mai mare număr de receptori prezintă limfoblastul pre-preB, ceea ce din punct de vedere practic înseamnă sensibilitate crescută la tratament corticosteroid.

d. Imunobiologie

Markeri moleculari de suprafaţă

Anticorpii monoclonali pot detecta markerii de suprafaţă (CD, cluster of diferentation) caracteristici fiecărei linii celulare hematopoietice precum şi stadiului diferenţiere.Receptorii de suprafaţă cei mai utilizaţi pentru caracterizarea blaştilor leucemici sunt:

CD specifici pentru LAL T :

- ✓ CD1 - CD7

CD specifici pentru LAL B

- ✓ CD10 exprimat numai de precursorii celulari B şi absent pe celulele mature circulante. Denumit anterior CALLA, este identificat în 90% din LAL B şi 10-27% din cazurile de LAL T .
- ✓ CD19, CD24 – markeri limfocitari B exprimaţi de precursorii celulari B şi limfocitul B matur. CD19 cu rol în proliferarea limfocitară.
- ✓ CD20, CD21, limfocitul B

- ✓ CD45 (antigenul comun leucocitar) –este exprimat pe toate celulele de origine hematogenă cu excepţia eritrocitelor şi plachetelor.
- ✓ CD95 – marker molecular exprimat la nivelul precursorilor pre B.
- ✓ CD79a –precursorii celulari B; e absent la nivelul seriei mieloide.

d. Citogenetică

Metode de analiză cromozomială FISH, PCR (polymerase chain reaction); citometrie de flux arată anomaliile cromozomiale numerice (aneuploidia) Anomaliile structurale cromozomiale identificate la nivelul blaştilor leucemici sunt numeroase, majoritatea translocații.

Investigaţii paraclinice

Examenele minime, indispensabile la un copil internat cu leucemie acută, sunt:

- sânge periferic:
  - ✓hemoleucogramă: hemoglobină, hematocrit, număr hematii, număr leucocite, formulă leucocitară, număr trombocite, reticulocite;
  - ✓grupă sanguină, Rh;
  - ✓fenotip eritrocitar (AB0, Rh, Kell, Duffy);
  - ✓analiza blaştilor leucemici;
  - ✓bilanţul hemostazei;
  - ✓dozare imunoglobuline (IgG, IgM, IgA);
  - ✓bilanţ metabolic (uree, acid uric, creatinină, Na, K, P, Ca, glucemie);
  - ✓probe hepatice (TGP, TGO, proteine totale);

- măduvă osoasă (studiul blaştilor leucemici):
  - ✓analiză morfologică ;
  - ✓analiză citochimică (reacţia PAS, reacţia Negru Sudan B, peroxidaze, esteraze);
  - ✓analiză biochimică (Tdt, ADA, hexozaminidaza);
  - ✓analiză imunologică prin imunofenotipare (identificarea markerilor moleculari de suprafaţă: CD şi molecule HLA; identificarea rearanjamentelor genelor V(D)JC pentru sinteza Ig şi TCR);
  - ✓analiză de biologie moleculară (identificarea anomaliilor cromozomiale numerice şi structurale;

- alte examene:
  - ✓radiografii: torace, craniu, schelet;
  - ✓ecografie abdominală;
  - ✓EKG;
  - ✓Ecocardiografie;
  - ✓tomografie axială computerizată, investigaţie prin rezonanţă magnetică nucleară;
  - ✓examenul fundului de ochi;
  - ✓puncţie lombară şi analiza lichidului cefalorahidian.

Hemoleucograma Anemia, Hb< 10g%, este relativ constantă, fiind prezentă în 80-90% din cazuri încă de la debutul LAL, normocromă, normocitară, aregenerativă (reticulocite scăzute sau absente), poate fi agravată prin hemoragii sau prin mecanisme hemolitice autoimune (test Coombs pozitiv).

Trombocitopenia este moderată, cu valori <100.000/mm^3, în 75% , Severitatea sângerărilor se corelează cu gradul trombocitopeniei.

Numărul de leucocite este variabil. LAL cu număr de leucocite < 10.000/mm^3 (aproximativ 50 % din cazuri) reprezintă aşa numitele forme aleucemice, cele cu valori ale leucocitelor între 10.000-50.000/mm^3 (aproximativ 30% din cazuri) reprezintă formele subleucemice, iar cele cu valori > 50.000/mm^3 (aproximativ 20% din cazuri) reprezintă adevăratele forme leucemice.

Mielograma aspect caracteristic monomorf, contrar polimorfismului celular medular normal. Mai mult de 5% limfoblaşti în măduva osoasă indică diagnosticul de leucemie acută limfoblastică.

Biochimie

Determinarea acidului uric, a ureei sanguine, creatininei, glicemiei, alături de ionogramă, parametrii echilibrului acido-bazic (pH sanguin, RA), volumul şi densitatea urinară sunt investigaţii necesare monitorizării clinice şi terapeutice.

Modificările valorilor ***probelor hepatice*** *(TGP, TGO),* ca rezultat al extinderii infiltraţiei blastice. Explorarea ***hemostazei*** *(număr trombocite, fibrinogen, timp Quick, timp de trombină, factor V, factor VII, produşi de degradare ai fibrinogenului şi produşi de degradare ai fibrinei)* este necesară în prezenţa oricărui sindrom hemoragic.

Tulburări electrolitice, nivele serice ridicate ale calciului, potasiului şi fosforului, în special, la pacienţii cu hiperleucocitoză şi sindrom tumoral important. ***Lacticodehidrogenaza serică*** *(LDH)* prezintă nivele de activitate ridicate în LAL, la debut şi în recăderi.

Radiografiile de schelet. Modificările radiologice osoase, în special la nivelul oaselor lungi, sunt frecvente şi cuprind leziuni osteolitice şi osteoporotice difuze, benzi clare metafizare transversale (Bety-Vogt).

Radiografia cardio-pulmonară poate releva mărirea dimensiunilor timusului (frecvent în LAL T) şi a ganglionilor mediastinali.

Echografia poate fi utilă în evaluarea sindromului infiltrativ extramedular la nivelul ficatului, splinei, rinichiului şi testiculului.

Tomografia axială computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară sunt tehnici din ce în ce mai folosite şi care îmbunătăţesc mult posibilitatea de diagnostic iniţial şi în recăderi (în special pentru sanctuarele leucemice, SNC, pol anterior al ochiului, testicul, rinichi).

Examenul fundului de ochi poate evidenția stază şi edem.

Puncţia lombară este obligatorie identificarea a cel puţin 5 celule blastice/µl , hiperproteinorahia şi hipoglicorahia sunt frecvente.

Evoluţia leucemiilor acute limfoblastice

În absenţa tratamentului, evoluţia leucemiilor este constant fatală, într-un interval de timp variabil de câteva săptamâni. În prezent, procentul global de vindecări în LAL cu celule T fiind de aprox 70%, iar în LAL cu celule B fiind de aprox 80%.

a. ***REMISIUNEA***

Criteriile:

- ♦ absenţa oricărui semn clinic
- ♦ sânge periferic cu tablou corespunzător vârstei sau cu cel puţin 500 granulocite/mm^3, 75000 trombocite/mm^3 şi 12gr% hemoglobină; precum şi absenţa, obligatorie, a blaştilor leucemici în frotiul de sânge periferic.
- ♦ măduvă osoasă cu celularitate moderată, respectiv:
- ⇒ precursori normali
- ⇒ mai puţin de 5% blaşti (fără trăsături caracteristice limfoblaştilor).

b. ***RECĂDEREA***

Criteriile:

- ⇒ repopularea progresivă a măduvei osoase cu limfoblaşti, de la 5% la 25% sau mai mult (la două sau mai multe analize ale aspiratului medular efectuate la un interval de cel puţin o săptămână)

Din punct de vedere al momentului apariţiei, recăderile pot fi *precoce* sau *tardive*. Recăderile precoce apar în intervalul cuprins între momentul afirmării primei remisiuni şi primele şase luni de la oprirea tratamentului leucemic.

c. ***Boala reziduală minimă (MRD)***

Termenul de ***boală reziduală minimă*** (MRD, minimal residual disease) descrie nivelul minim al afecţiunii (LAL) detectabil prin toate metodele de laborator disponibile. Actual, detectarea MRD reprezintă evidenţierea, prin tehnici de mare sensibilitate, a celulelor blastice restante la nivel medular, în sângele periferic sau în alt organ (SNC, gonade, rinichi, ochi), în timpul şi la sfârşitul tratamentului.

- ❖ ***FISH*** tehnică de analiză genică, tehnologia ADN-ului recombinat (identifică 1 celule blastice la 1 000 de celule nucleate din maduvă).
- ❖ ***PCR (polymerase chain reaction of DNA)*** este cea mai avansată metodă moleculară de studiu a ADN-ului.

Factori de prognostic

Vârsta: pacienţii sugari şi adolescenţii au un prognostic nefavorabil faţă de copiii cu vârstă cuprinsă între 1-10 ani. Copiii, mai mici de un an, cu LAL au un prognostic extrem de nefavorabil.

Leucocitoza la momentul: copiii cu hiperleucocitoză iniţială au un prognostic nefavorabil, comparativ cu cei având forme subleucemice sau aleucemice.

Imunofenotipul - pacienţii cu imunofenotip B matur au prognosticul cel mai nefavorabil şi se tratează conform protocoalelor terapeutice specifice intensive sau de LMNH tip Burkitt. LAL cu celule T este asociată cu un prognostic nefavorabil comparativ cu LAL cu precursori B.

Anomaliile cromozomiale numerice şi structurale evidenţiate la nivelul blaştilor leucemici sunt factori importanţi de prognostic în LAL la copii. Translocaţia t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23) alături de cariotipul hipodiploid şi haploid reprezintă anomaliile cromozomiale cu cel mai mare risc pentru răspunsul nefavorabil la tratamentul antileucemic.

Leucemia SNC este considerată a fi un indicator de prognostic nefavorabil.

Răspunsul favorabil la terapia de inducţie a remisiunii este un important factor de prognostic favorabil pentru supravieţuirea de lungă durată.

Corticosensibilitatea este definită printr-un număr de blaşti **< 1000/mm^3** pe frotiul de sânge periferic după 7 zile de tratament cu Prednison.

Corticorezistenţa este definită printr-un număr de blaşti **≥ 1000/mm^3** pe frotiul de sânge periferic după 7 zile de tratament cu Prednison.

Chimiosensibilitatea este definită printr-un procent de blaşti **≤ 5%** în mielograma din ziua a 14- a a tratamentului de inducţie.

Chimiorezistenţa este definită printr-un procent de blaşti **> 5%** în mielograma din ziua a – 14- a a tratamentului de

***Alţi factori de prognostic*:** sexul, rasa, farmacocinetica drogurilor chimioterapice, clasificarea morfologică FAB.

Sexul- fetele au un prognostic mai bun decât băieţii.

Rasa - pacienţii negri au o rată de inducţie a remisiunii şi o frecvenţă mai mare a recăderilor medulare decât pacienţii albi.

Tabel 5.7. Factori de prognostic în LAL la copil

Categorii de risc	Factori de prognostic
„Standard” imunofenotip B	Vârstă între 1 şi 10 ani Leucocitoză iniţilă <50000/mm^3 Corticosensibilitate Chimiosensibilitate (status medular M1) Remisiune imunologică şi moleculară la sfârşitul inducţiei
“Înalt” imunofenotip B imunofenotip T	Vârstă <1 an şi >10 ani Hiperleucocitoză iniţială Leucemie SNC Corticorezistenţă Chimiorezistenţă (status medular M2,M3) Fără remisiune imunologică şi moleculară la sfârşitul inducţiei t(9;22); t(4;11); t(1;14), hipodiploidie <40crs Rearanjamente ale genei MLL (mai ales când CD10 negativ)

Pentru încadrarea în categoria de risc standard ***trebuie îndeplinite toate criteriile*** *prognostice.*
Pentru încadrarea în categoria de risc înalt ***un singur criteriu*** *este suficient.*

Tratament

Scopul terapiei în LAL este de a obţine :

1. tratamentul sau profilaxia complicaţiilor bolii care ameninţă viaţa;
2. obţinerea remisiunii clinice şi hematologice;
3. profilaxia determinărilor meningocerebrale;
4. menţinerea remisiunii prin chimioterapie sistemică;
5. tratamentul recăderilor;
6. tratamentul complicaţiilor terapiei.

Principiile tratamentului în LAL, derivate din principiile generale de terapie în cancer, sunt:

1. utilizarea regimurilor care conţin combinaţii de medicaţii;
2. administrarea drogurilor neoplazice în doză cu eficienţă;
3. prevenirea diseminării metastatice a cancerului, profilaxia localizărilor.

Tabel 5.8. Medicamente antileucemice

Medicament	Mecanism de acţiune	Toxicitate	
		acută	tardivă
Agenţi alchilanţi			
Ciclofosfamidă-CTX	Alchilare	mucozită, greaţă-vărsături, aplazie,cistită hemoragică,	infertilitate, carcinogeneză
Ifosfamidă - IFO	Alchilare	mucozită, greaţă-vărsături, aplazie,cistită hemoragică, renal	infertilitate, carcinogeneză
Antimetaboliţi			
Metotrexat - MTX	Blochează conversia dihidrofolaţi	mucozită, rash, aplazie renal, hepatic, SNC,	hepatic, osteoporoză, SNC
Mercaptopurină-6-MP	Blochează sinteza purinei	hepatic, mucozită	
Tioguanină- 6-TG	Defect de replicare ADN	mucozită, hepatic	
Citarabină – ARA-C	Inhibă ADN - polimeraza	greaţă, vomă, aplazie, toxicit piele, hepatic, ocular, hemat	SNC
Antibiotice			
Adriamicin - ADRIA	Intercalare în molecula ADN	greaţă-vomă, aplazie, mucozită, cardiac,	infertilitate, cardiomiopatie
Alcaloizi Vinca			
Vincristină-VCR	Leagă moleculele de tubulină, inhibă formarea fusului mitotic	neuropatie, aplazie, vezicant, SIADH, convulsii	
Etoposid- VP-16	Inhibă topoizomeraza II	greaţă-vărsături, aplazie, mucozită, reacţii alergice,	infertilitate, leucemie secundară
Diverse			
Corticosteroizi – (PDN, DEXA)	Insuficient elucidat; induce apoptoza limfoblaştilor care posedă receptori pentru glucocorticoizi	Hiperglicemie, hipertensiune, miopatie, pancreatită, imunosupresie, necroză asept, ulcer peptic, Cushing	tulburări de creştere, osteoporoză, cataractă
L-asparaginaza-L-ASPA	Converteşte L-asparaginaza în acid aspartic	reacţii alergice, (CID), pancreatită, hepatic, SNC	

Pentru diminuarea toxicităţii drogurilor antileucemice s-au dezvoltat o serie de terapii suportive, necesare atât din punct de vedere al complianţei pacienţilor, cât şi al siguranţei utilizării drogurilor antileucemice în doze cu eficienţă maximă:

- administrarea de Leucovorin (acid folinic) pentru a diminua toxicitatea dozelor mari de Metotrexat.
- utilizarea factorilor de creştere (ex, Filgastin, Eritropoietină) pentru stimularea liniilor hematopoietice, blocate prin utilizarea citostaticelor.
- utilizarea antiemeticelor pentru diminuarea greţii şi a vărsăturilor.
- transfuzii de sânge, concentrate plachetare.
- administrarea de Mesna (2-mercaptoethane sulfonate) pentru cistita hemoragică
- Dexrazoxan pentru a preveni cardiomiopatia antraciclinică.

Fazele terapiei LAL

- Inducţia remisiunii
- Profilaxia localizărilor meningocerebrale şi tratamentul leucemiei SNC
- Consolidarea şi intensificarea/reinducţia
- Întreţinerea (continuarea)

Faza de inducţie a remisiunii - 4-6 săptămâni.

În principiu, în această fază se asociază 4 medicamente antileucemice: VCR, PDN/DEXA, L-ASPA şi antracicline (DAUNO).

Răspunsul la Cortizon determinat prin valoarea blastozei periferice la sfârşitul celor 7 zile de tratament, sensibilitatea la chimioterapice evaluată în ziua a-14-a şi la finalul fazei de inducţiei prin analiza aspiratului medular sunt parametri care evaluează global răspunsul la terapia de inducţie a remisiunii.

Conform protocoalelor actuale, iniţierea ***profilaxiei localizărilor meningocerebrale*** se realizează prin chimioterapie intratecală, radioterapia profilactică este limitată doar în LAL cu risc înalt.

Fazele de consolidare şi intensificare/reinducţie au rolul de a acţiona asupra celulelor leucemice reziduale şi respectiv, de a preveni apariţia recăderilor.

Faza de consolidare urmează inducţiei. Pentru LAL cu risc standard, în această fază se asociază, 6-MP, MTX-HD (în doze mari) cu/fără VCR şi corticoterapie (în unele protocoale).

În ***faza de întreţinere*** se încearcă eradicarea încărcăturii blastice reziduale; având în vedere acest obiectiv, terminologia actuală recomandată este de fază de continuare.: MTX administrat per os, săptămânal şi 6-MP administrat per os, zilnic.

Durata optimă a tratamentului în LAL T şi cu precursori B este în medie de 2,5 -3 ani, cea mai îndelungată fază fiind cea de continuare (18-24 de luni).

Transplantul de celule stem a devenit o modalitate terapeutică acceptată şi acceptabilă, dar cu următoarele indicaţii în LAL, la copil:

1. după prima remisiune completă: în LAL cu risc înalt (în general hiperleucocitară);
2. după a doua remisiune completă: în recăderile medulare sau combinate precoce.

V.9. LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ

Dr. Mădălina Schmidt

Leucemia acută mieloidă (LAM) reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizat prin transformarea malignă clonală a progenitorilor hematopoietici sau a celulei stem.

Epidemiologie

Este o boală relativ rară la copil, reprezentând 16% din totalul leucemiilor diagnosticate la copiii sub 15 ani și 36% din cazurile de leucemie diagnosticate la adolescenții între 15-20 de ani.Incidența este mai mare la copiii sub 2 ani și apoi la adolescenții peste 15 ani.

Genetica moleculară are un rol foarte important în înțelegerea mecanismelor leucemogenezei, dar și în clasificarea OMS cea mai recentă a LAM, precum și în determinarea prognosticului și a strategiei terapeutice.

Clasificarea OMS (WHO) a LAM (2008)

Leucemia acută mieloidă cu anomalii genetice recurente
LAM cu t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LAM cu inv(16)(p13.1q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
Leucemia acută promielocitară cu t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
LAM cu t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
LAM cu t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
LAM cu inv(3)(q21q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
LAM (megakarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Entitate provizorie: LAM cu NPM1 mutată
Entitate provizorie: LAM cu CEBPA mutată
Leucemia acută mieloidă cu elemente mielodisplazice
Leucemia acută mieloidă secundară postchimioterapie
Leucemia acută mieloidă nespecificată
LAM cu diferențiere minimă
LAM fără maturație
LAM cu maturație
Leucemia acută mielo-monocitară
Leucemia acută mieloblastică
Leucemia acută eritroidă
Leucemia acută megacarioblastică
Leucemia acută basofilică
Mielofibroza acută
Sarcomul mieloid
Proliferările mieloide legate de sindromul Down
Leucemia acută mieloidă asociată cu sindromul Down

The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) Classification of myeloid and acute leukemia

Clasificarea FAB (French-American-British) a LAM se bazează pe criterii morfologice și citochimice:

Tip M0 Leucemia acută nediferențiată

Tip M1 Leucemie acută fară maturație

Tip M2 Leucemie acută mieloblastică cu diferențiere

Tip M3 Leucemia acută promielocitară (LAP); majoritatea celulelor sunt promielocite hipergranulare, citoplasma conține corpi Auer

Tip M3V –varianta microgranulară a LAP

Tip M4 Leucemia acută mielo-monocitară: prezența blaștilor cu diferențiere granulocitică si monocitică

Tip M4EOS asociată cu proliferarea eosinofilelor

Tip M5 Leucemia acută monoblastică(peste 80% din celulele non-eritroide din măduva osoasă au diferențiere monocitică)

Tip M6 Eritroleucemia(peste 50% infiltrație eritroblastică in măduva osoasă)

Tip M7 Leucemia acută megacarioblastică; asociată cu mielofibroză, mai frecvent asociată cu trisomia 21 când are un prognostic bun, spre deosebire de cazurile neasociate cu sindromul Down când are un pronostic nefavorabil

Diagnostic

Manifestări clinice

Simptomatologia clinică se datorează infiltrării măduvei osoase cu blaști leucemici, aceștia perturbând hematopoieza normală și conducând la anemie, trombocitopenie și neutropenie. Debut cu febră, astenie fizică, paloare, sângerări la nivelul mucoaselor, dureri osoase, infecții trenante care nu răspund adecvat la terapia cu antibiotice. Tulburările de coagulare se datorează trombocitopeniei severe, coagulării intravasculare diseminate și fibrinolizei și pot determina manifestări hemoragice severe (epistaxis, gingivoragii, peteșii, echimoze, hemoragie cerebrală) care sunt mai frecvente în anumite subtipuri de LAM (mai ales leucemia acută promielocitară, LAM3, dar uneori și în LAM4 și LAM5).

Organomegalia (hepatomegalia sau splenomegalia) se observă la aproximativ 50% dintre pacienți prin infiltrarea cu blaști a splinei sau a ficatului. În 20-25% din cazuri se observă hipertrofie gingivală (prin infiltrarea gingivală cu celule leucemice), limfadenopatie sau leucemide (noduli palpabili la nivelul pielii). Sarcoamele granulocitice sau cloroamele sunt tumori solide alcătuite din mieloblaști, pot fi localizate mai ales la nivel periorbitar sau paraspinal și sunt mai frecvente în subtipul LAM5.

Datorită dimensiunilor mari a blaștilor mieloizi, precum și a hiperadezivității acestora, hiperleucocitoza poate fi o complicație gravă, amenințătoare de viață. În cazul pacienților cu leucocite peste 100.000/mm3, blaștii leucemici se pot agrega deteminând leucostază si sludging în vasele mici, hipoxie celulară, infarct tisular și hemoragie. Când aceste evenimente au loc la nivelul SNC, pacientul prezintă un risc crescut de tulburări neurologice, accident cerebral. Manifestările hiperleucocitozei la nivel pulmonar pot determina edem pulmonar prin infiltrarea parenchimului pulmonar, insuficiență respiratorie și mai rar hemoragie. Infiltrarea leucemică a SNC în momentul diagnosticului apare în aproximativ 15% din cazuri.

Explorări de laborator hematologice

Hemoleucograma

- **Hb - c**el mai frecvent este sub valoarea normală, evidențiindu-se anemie normocromă normocitară.
- **Leucocite - v**aloarea acestora poate fi crescută, dar și normală sau mai mică decât normalul (leucopenie).
- **Frotiul sanguin - d**e obicei blaștii leucemici sunt prezenți pe frotiul sanguin,

Mieloblaștii au dimensiuni de 14-20µm, nucleu rotund sau oval, membrană nucleară neregulată, nucleoli(2-5), raportul nucleo-citoplasmatic mare, citoplasma abundentă, basofilă care poate conține granulații și/sau corpi Auer.

- **Trombocitele -** în 90% din cazuri există trombocitopenie, iar la valori ale trombocitelor sub 20.000/mm3 pot apare manifestări hemoragice severe.
- **Probe de coagulare -** Poate apare CID cu fibrinoliză (mai frecvent în leucemia acută promielocitară).

- **Mielograma(aspiratul medular)**

Infiltrarea cu blaști mieloizi a măduvei osoase confirmă diagnosticul de LAM și conform ultimei clasificări OMS, procentul necesar pentru diagnosticul pozitiv este de 20%.

- **Citochimia** - colorațiile citochimice oferă informații în legatură cu linia celulară și diferențierea celulelor hematopoietice și se efectuează pe frotiul de măduvă osoasă. Reacția MPO este colorația citochimică de elecție pentru recunoașterea seriei mieloide. Este intens pozitivă in LAM3 și pozitivă în LAM1-LAM4. Colorațiile cu esteraze sunt utile pentru diferențierea liniei granulocitare de cea monocitară. Cloracetat esteraza este specifică pentru linia granulocitară și mastocitară, în timp ce esterazele nespecifice NSE(alfa naftil butirat esteraza si alfa naftil acetat esteraza colorează intens monoblaștii și monocitele).

- **Imunofenotiparea** este o metodă de rutină și foarte importantă în diagnosticul leucemiilor acute mieloide.

Relația între markerii imunologici de suprafață și subtipul FAB

	HLA-DR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	glicoforina	CD41	CD42	CD61
M1/M2	+				+	+	+				
M3/M3V		+	+			+	+				
M4/M5	+	++	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+			
M7	+		+			+	+		+	+	+
M0			+			+	+				

- **Citogenetica - a**naliza citogenetică a probei de aspirat medular are o valoare esențială întrucât anomaliile cromozomiale detectate au valoare prognostică în clasificarea OMS și influențează strategia terapeutică. La populația pediatrică, incidența anomaliilor citogenetice este mai mare decât la adulții cu LAM.

Stratificarea prognostică în funcție de anomaliile citogenetice

Prognostic favorabil(low risk)
LAM cu t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LAM cu inv(16)(p13.1q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
Leucemia acută promielocitară cu t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
LAM cu NPM1 mutată și cariotip normal
LAM cu CEBPA mutată și cariotip normal
Prognostic mediu(risc intermediar)
Cariotip normal
Trisomia 8
Prognostic nefavorabil(risc înalt)
Anomalii cromosomiale complexe(≥3 anomalii cromosomiale)
Monosomia 7
Anomalii la nivelul cromozomului 3
FLT3-LM/FLT3-ITD
MLL-PTD

Tratament

Scopul terapiei este de a eradica boala cu toxicitate pe cât posibil limitată.

Etapele cronologice ale tratamentului sunt:

- măsurile imediate suportive pentru stabilizarea pacientului,
- inducția remisiunii
- terapia de consolidare.

1. Principiile terapiei de suport la momentul diagnosticului

Cele mai severe complicații la momentul diagnosticului sunt:

- infecțiile

Aproximativ 40% dintre pacienți sunt febrili în momentul internării și majoritatea au neutropenie severă și anomalii ale funcției neutrofilelor. Aceștia trebuie să înceapă imediat terapia antibiotică empirică cu antibiotice cu spectru larg până la momentul obținerii rezultatului hemoculturii când se va ajusta antibioterapia în funcție de antibiogramă. Pacienții cu LAM au risc înalt pentru infecțiile fungice, de aceea profilaxia antifungică este indicată. Se recomandă de asemenea și profilaxia anti *Pnemocystis jiroveci* cu Trimetoprim-Sulfametoxazol.

- sângerările

Pacienții cu trombocitopenie și manifestări hemoragice au indicație să primească concentrat trombocitar. Nivelul de trombocite la care pacienții au indicație să primească profilactic concentrat trombocitar este controversat. Studiile au demonstrat că valoarea trombocitelor de ≤20.000/mm3 prezintă un risc crescut de manifestări hemoragice. În cazul când se efectuează puncția lombară este nevoie de o valoare de minim 50.000/mm3.

Pacienții cu CID trebuie să primească plasmă proaspătă congelată și crioprecipitat. În cazul în care există cea mai mică suspiciune de LAM3 trebuie inițiat rapid tratamentul cu acidul alltransretinoic (ATRA) care ameliorează coagularea intravasculară diseminată și manifestările hemoragice.

- sindromul de liză tumorală

Se recomandă hiperhidratare intravenoasă și administrare de bicarbonat de sodiu, allopurinol sau rasburicază.

- sindromul de leucostază

În cazul valorii leucocitelor≥100.000/mm3 - hidratarea, administrarea de hidroxiuree ca citoreducție, precum și leucofereza atunci când este cazul, reprezintă măsurile de elecție.

2. Inducția remisiunii

În ultimii 40 de ani, rata de supraviețuire a pacienților cu LAM a crescut de la 10% la 50% datorită intensificării chimioterapiei si a transplantului de celule stem hematopoietice. Prima fază a chimioterapiei se numește inducție și constă în două cicluri de chimioterapie intensivă. Dintre protocoalele europene multicentrice utilizate in LAM pediatrică menționăm AIEOP LAM 2002 și AML BFM 2004. Terapia de inducție utilizată în cadrul protocolului AIEOP LAM 2002 constă în **două cicluri ICE**.

Stratificarea pacienților se face după primul ciclu de inducție:

Risc Standard (SR) - Pacienţii în remisiune completă (RC) în ziua 21 după primul ciclu ICE și cu anomalii citogenetice cu prognostic bun: t(8;21)(q22;q22) [AML1-ETO] și/sau anomalie CBFβ [inv16(p13;q22) sau t(16,16)(p13;q22)].

Risc înalt (HR) - Toți pacienții care nu îndeplinesc condițiile de risc standard.

Remisiunea completă(RC) se definește:

- blaști < 5% în aspiratul medular, cu populație celulară medulară normală; Tr ≥ 50.000/mm3 și neutrofile ≥ 1.000/mm3;
- LCR cu < 5 leucocite/mm3 și fără elemente blastice;
- nici o evidență de boală extramedulară.

3. Consolidarea remisiunii:

2 cicluri de chimioterapie (AVE și HAM) comune pentru pacienții cu risc standard, apoi un al treilea ciclu de consolidare (cu doze mari de Cytosar) și pentru cei cu risc înalt transplantul de celule stem hematopoietice.

Deși remisiunea completă se obține în 80% din cazuri, doar 50% dintre copiii cu LAM sunt supraviețuitori pe termen lung. Pacienții cu durata remisiunii complete ≥1 an prezintă o rată de supraviețuire la 5 ani mai bună.

Există noi terapii moleculare care pot fi asociate protocoalelor de chimioterapie în caz de recidivă(inhibitorii de FLT3, inhibitorii de proteosom, anticorpii monoclonali anti CD33).

Leucemia acută promielocitară este un subtip al Leucemiei acute Mieloide (M3) caracterizat printr-o morfologie specifică, prezența translocației t(15;17) care conduce la apariția genei de fuziune PML-RAR alfa si o coagulopatie severă specifică. Protocolul de tratament este specific, diferit față de celelalte leucemii acute mieloide și asociază chimioterapia blândă cu acidul alltransretinoic(ATRA), un derivat al vitaminei A care nu este citostatic, ci un agent de diferențiere celulară. Prognosticul este bun dacă este depășită faza inițială când riscul hemoragiilor severe este mare, de aceea este foarte important tratamentul suportiv în momentul diagnosticului.

V.10. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Dr. Mădălina Schmidt

Leucemia mieloidă cronică (LMC) sau leucemia granulocitară cronică (LGC) este o boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin prezenţa translocației t(9;22)(q34;q11), cunoscută și sub numele de cromozomul Philadelphia sau Ph1 și/sau a rearanjamentului BCR-ABL.

Incidența LMC este sub 1 caz/100.000 pentru pacienții sub 20 de ani și reprezintă 2-3% din totalul cazurilor de leucemie la copil.

Diagnosticul de LMC este aproape întotdeauna asociat cu detecția translocației cromosomiale t(9;22)(q34;q11), cromozomul Philadelphia, în celulele din măduva osoasă cu formarea genei de fuziune BCR-ABL, care codează o tirozinkinază având un rol foarte important în stimularea proliferării celulare.

Tablou clinic

Cel mai frecvent, copiii se prezintă cu simptome nespecifice precum: astenie fizică progresivă, scădere ponderală, dureri abdominale. 23% sunt asimptomatici fiind diagnosticaţi după efectuarea unei hemoleucograme de rutină.

Majoritatea pacienților prezintă splenomegalie, în timp ce hepatomegalia și limfadenopatia sunt mai rare și se întâlnesc mai ales în faza accelerată și blastică. Semnele de leucostază (hemoragie retiniană, edem papilar, priaprism) se observă la valori mari ale leucocitelor(≥ 300.000/mm3).

Semne și simptome clinice ale pacienților cu LMC

Comune
Astenia fizică
Scăderea ponderală
Disconfort abdominal (datorat splenomegaliei)
Rare
Dureri osoase
Febră
Transpirații nocturne
Priaprism
Manifestări hemoragice

LMC poate fi diagnosticată într-una dintre cele trei faze:

- -faza cronică (90% din totalul pacienților sunt diagnosticați în faza cronică)
- -faza accelerată
- -faza blastică.

Date de laborator în faza cronică:

Hemoleucograma:

• **Leucocitoza** –în general depăşeşte valoarea de 25.000/mm3 **Trombocitoza** în aproximativ 50% din cazuri. Semnalează de obicei trecerea spre faza accelerată.

- **Frotiul sanguin periferic:**

Se întâlnesc toate treptele de maturaţie a granulocitului:mieloblaşti în procent redus (1-10%) promielocite, mielocite, metamielocite, granulocite nesegmentate şi segmentate. Procentul de bazofile este crescut, mai ales în faza accelerată. Numărul absolut de limfocite este crescut pe seama limfocitelor T (helper şi supresoare), fosfataza alacalină leucocitară (FAL) este scăzută

- **Mielograma (Aspiratul medular):**

Are un aspect caracteristic. Măduva osoasă este hiperplazică (ţesutul hematopoietic reprezintă 75-90% din volumul medular, ţesutul grăsos fiind redus).

- **Seria granulocitară** este hiperplazică, raportul granulo-eritrocitar ajungând la 10-30/1(normal 2-4/1).
- **Seria eritroidă** este procentual redusă, predominând eritroblaştii bazofili.
- **Seria megakariocitară** este în majoritatea cazurilor hiperplazică.

- **Examenul citogenetic:**

Cromozomul Ph este prezent la peste 90% din cazuri în precursorii mieloizi, în limfocitele B şi uneori în limfocitele T periferice.

Biologia moleculară:

Tehnicile de PCR pun în evidenţă transcriptul genei de fuziune BCR-ABL şi pot diagnostica şi acele cazuri cu variantă a t(9;22)(q34;q11).

Metoda FISH de detecţie a transcriptului BCR-ABL este o metodă rapidă şi sensibilă fiind o alternativă la PCR.

RT- PCR cantitativă este metoda de elecţie pentru monitorizarea bolii minime reziduale şi pentru urmărirea răspunsului la tratament. Creşterea nivelului transcriptului BCR-ABL se observă anterior recidivei clinice.

Diagnostic

Evidenţierea unei hiperleucocitoze cu devierea la stânga a seriei granulocitare şi prezenţa de bazofile în număr crescut pe frotiu, la un bolnav cu splenomegalie este sugestivă pentru diagnosticul de leucemie mieloidă cronică. Prezenţa cromozomului Ph sau a transcriptului BCR-ABL confirmă diagnosticul.

Diagnostic diferenţial*:*

- **În reacţiile leucemoide** (infecţii bacteriene, tumori solide), leucocitoză şi devierea la stânga a formulei leucocitare este mai puţin exprimată, fosfataza alcalină leucocitară este crescută.
- **Leucemia mielomonocitară juvenilă-** Este mai frecventă la copiii sub 2 ani, spre deosebire de LMC care este mai frecventă la copiii cu vârstă peste 6 ani. Monocitoza şi Hb F crescută sunt prezente în leucemia mielomonocitară juvenilă.

Tratament

1. Inhibitorii de tirozin kinază (ITK)

IMATINIB (Glivec) - blochează activitatea tirozin-kinazică a BCR-ABL

- inhibă doar proliferarea progenitorilor hematopoietici care poartă cromozomul Ph, celulele normale rămânând intacte

Doza recomandată este 400 mg/zi, 90% dintre pacienţi obţin răspunsul complet citogenetic (devin 100% Cromozom Ph negativi). În caz de răspuns suboptimal se recomandă escaladarea dozei la 600-800 mg sau inhibitori de tirozin-kinază de generaţia 2 (Dasatinib, Nilotinib).

2. Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) :

Ramâne unicul tratament curativ pentru LMC la copil şi în ciuda eficacităţii şi specificităţii tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază, transplantul de celule stem hematopoietice este tratamentul indicat la copiii cu donator HLA identic. Mortalitatea legată de complicaţiile post-transplant este în jur de 20% în cazul donatorului HLA identic din familie. Supravieţuirea pe termen lung este de 65-70%.

V.11. LIMFOAME

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Asist. Univ. Oana Teslariu

Limfoamele reprezintă al treilea cel mai frecvent cancer la copii, după leucemii și tumori cerebrale, aproximativ 10-12% din malignitățile copilului.

LIMFOMUL HODGKIN (LH)

Limfomul Hodgkin reprezintă un proces malign a sistemului limforeticular. Se intâlnește mai frevent la grupa de vârstă 15-19 ani, fiind rar sub vârsta de 10 ani.

Epidemiologie

Infecțiile virale pot fi implicate în etiologia LH, printre acestea numărându-se virusul Ebstein-Barr (EBV), citomegalovirus, virus herpes 6. EBV este asociat cu un risc de 4 ori mai mare de a dezvolta LH, și infecția putând preceda cu câțiva ani momentul diagnosticului de LH.

Patogenie

Celula patognomonică pentru LH este celula Sternberg-Reed (SR). Este o celulă mare (15-45 μm diametru) cu nuclei multipli sau multilobulați, și provine din celulele germinale de tip B. Celula Sternberg-Reed este considerată un marker al LH, dar celulele asemănătoare mai pot fi întâlnite și în mononucleoza infecțioasă (infecție cu EBV) sau limfom non-hodgkin. LH este caracterizat prin prezența de celule Sternberg-Reed înconjurate de un infiltrat inflamator alcătuit din procente diferite de limfocite, celule plasmatice și eozinofile, în funcție de subtipul histologic al LH.

Manifestări clinice

Cea mai frecventă manifestare a LH este reprezentată de o adenopatie cervicală (75%) sau supraclaviculară (25%), nedureroasă. Alte localizări ganglionare pot fi axilar (9%) sau infradiafragmatic (6%). Ganglionii sunt elastici sau fermi, fără sensibilitate la palpare. O dată cu

evoluția bolii, ganglionii își măresc volumul și se unesc într-un conglomerat ce devine fix pe planurile subiacente. Cel puțin 1/3 din pacienții cu adenopatie cervicală/mediastinală prezintă și implicarea mediastinului, care de obicei este asimptomatică, dar se pot asocia simptome precum tuse (neproductivă), dispnee, dureri toracice, sindrom de compresie de venă cavă superioară.

Simptomele generale se întâlnesc frecvent în LH, determinate de citokinele produse de celulele SR. Se înregistrează scădere ponderală > 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni, febră > 38^{o} C pentru cel puțin 3 zile consecutiv, prurit generalizat, transpirații nocturne. Aceste simptome sunt de obicei asociate cu un prognostic negativ. Pacienții pot prezenta și simptome paraneoplazice, precum citopenii imun-mediate sau sindrom nefrotic. Implicarea altor organe și sisteme:

- Splina – splenomegalia;
- Ficatul – hepatomegalie nespecifică, cu sau fără alterarea testelor hepatice;
- Sistemul respirator – implicarea pulmonară se întâlnește la pacienții cu adenopatie mediastinală; în 20% din cazuri există atingere pulmonară manifestată prin leziuni solitare peribronșice sau subpleurale;
- Sistemul osos –afectare vertebrală cu compresie spinală și prăbușirea corpilor vertebrali; se asociază cu prognostic negativ;
- Măduva osoasă – invazia măduvei spinării apare rar la pacienții ce prezintă simptome generale; se asociază cu anemie, trombocitopenie.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma și formula leucocitară completă : anemia și leucocitoza se asociază cu prognostic nefavorabil; limfocitopenia sugerează un stadiu avansat al bolii; neutrofilia și eozinofilia se pot întâlni la 15-20% din pacieți.

Biochimie: LDH crescut și albumina scăzută se asociază cu prognostic nefavorabil; evaluarea creatininei și bilirubinei sunt necesare anterior începerii tratamentului chimioterapic pentru eventuale ajustări ale dozelor; FA crescută este asociată cu atingere osoasă, valori semnificativ crescute impunând o investigare riguroasă a sistemului osos.

Testele inflamatorii – VSH, proteina C reactivă cu valori ridicate se asociază cu prognostic nefavorabil și pot fi utilizate pentru aprecierea răspunsului bolii la tratament.

Radiografia toracică– pentru decelarea adenopatiilor mediastinale.

Computer tomografie cervicală și toracică – apreciază localizarea și mărimea ganglionilor, precum și implicarea pulmonară și extinderea extraganglionară, implicarea limfomatoasă a splinei și/sau ficatului.

Ecografia abdomino-plevină – utilă pentru aprecierea extinderii bolii infradiafragmatice atunci când CT sau RMN nu sunt disponibile.

Scintigrafia osoasă – utilizată pentru decelarea leziunilor osoase la pacienții cu FA cu valori mari.

PET-Scan pentru aprecierea activității tumorale.

Biopsia ganglionară confirmă diagnosticul de LH.

Biopsia de măduvă osoasă – pentru a aprecia invazia medulară a bolii.

Stadializare

Tabel 5.9. Clasificarea histopatologică a LH	
Scleroza nodulară	Celule SR, limfocite reactive, eozinofile, celule plasmatice, având grade variate de fibroză/scleroză
Celularitate mixtă	Celule RS, numeroase celule inflamatorii, imfocite, histiocite, eozinofile, celule plasmatice
Predominență limfocitară	Rare celule SR, numeroase limfocite B, scleroză discretă
Depleție limfocitară	Celule RS pleomorfe, rare limfocite reactive

O altă categorie histopatologică, LH nodular cu predominență limfocitară este asemănătoare LNH folicular.

Tabel 5.10. Stadializarea LH	
Stadiu	
I	Implicarea unui singur grup ganglionar
II	Implicarea a 2 sau mai multe grupe ganglionare, de aceeași parte a diafragmului
III	Implicarea de grupe ganglionare situate de ambele părți ale diafragmului
IV	Boală diseminată a unuia sau mai multor organe, cu sau fără implicare ganglionară
Simptome	
A	Absența simptomelor generale
B	Febră (> 38^{o}C), scădere ponderală > 10% din greutatea corporală, prurit, transpirații nocturne

Diagnostic diferențial

- Toxoplasmoză, tuberculoză, infecții atipice cu micobacterii;
- Limfom non-hodgkin (LNH);
- Mononucleoză infecțioasă;
- Boli metastatice (neuroblastoame, sarcoame);
- Hiperplazie de timus;
- Artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic;
- Sarcoidoză, boală granulomatoasă cronică.

Tratament

Conduita terapeutică depinde de tipul histopatologic și stadiul bolii fiind necesară o combinație de chimioterapie și radioterapie. Chimioterapia induce o diminuare marcată a masei tumorale sau chiar remisiune pentru stadiile I, II și IIA. În caz de răspuns nesatisfăcător la chimioterapie sau pentru stadiile III și IV, se recomandă radioterapie.

Tabel 5.11. Combinații de agenți citotoxici administrați lunar (2-6 cure)		
		Toxicitate
(C)OPPA	Ciclofosfamidă (Cytoxan), vincristina (Oncovin), procarbazina, prednison, doxorubicina (Adriamycin)	Infertilitate, cardiomiopatie
OEPA	Vincristina (Oncovin), etoposide, prednison, doxorubicin (Adriamycin)	Cardiomiopatie
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin), bleomicina, vinblastina, dacarbazina	Fibroză pulmonară

Radioterapia: doze curative de 35-40 Gy fără chimioterapie adjuvantă, sau doze de 15-25 Gy în asociere cu chimioterapie.

Prognostic

Factori de prognostic favorabil

- Număr redus de ganglioni implicați
- Absența maselor tumorale mari
- Absența simptomelor generale
- Absența atingerii extraganglionare
- Stadiile I, II și IIIA.

Factori de prognostic nefavorabil

- Masă mediastinală
- Simptome generale (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, prurit)
- Clasificarea histologică: depleție limfocitară
- Vârsta: prognostic rezervat la adolescenți față de copii.

LIMFOMUL MALIGN NON – HODGKIN (LNH)

Limfomul non-hodgkin este o neoplazie a sistemului limfatic și a precursorilor săi, cu alterarea genetică a proliferării, diferențierii și apoptozei. Este o boala heterogenă din punct de vedere morfologic și citogenetic, fiind dificil de clasificat. Atunci când există o atingere importantă a măduvei spinării, manifestările clinice se aseamănă cu cele ale leucemiilor.

Patologie și clasificare

LNH reprezintă un grup heterogen de boli cu caracteristici variabile din punct de vedere morfologic, citochimic, imunologic, biochimic și citogenetic ale limfocitelor sau histiocitelor monocitice. Una dintre clasificări este descrisă mai jos:

Tabel 5.12. Clasificarea histologică a limfoamelor

Tipul histologic	%	Imunofenotip	Localizare
Limfom Burkitt și limfom Burkitt-like	50%	Celule B	Abdomen
Limfom cu celule B	7-8%	Celule B	Abdomen
Limfom limfoblastic	30%	Celule pre-B sau pre-T	Torace, noduli limfatici, sistem osos
Limfom cu celule mari, anaplastice	7-8%	Celule T	Noduli limfatici, piele, țesuturi moi, sistem osos
Limfom neclasificat	< 5%	Celule non-T	Variabil

Tabel 5.13. Stadializare

I	O singură localizare extralimfatică sau o singură regiune limfatică, excluzând mediastinul și abdomenul
II	O singură localizare extralimfatică cu implicare ganglionară, de aceeași parte a diafragmului
III	O singură localizare extralimfatică cu implicare ganglionară, de ambele părți ale diafragmului Tumori primare intratoracice (mediastinale, pleurale, timice) Boală primară extensivă intraabdominală, nerezecabilă Tumori primare paraspinale sau epidurale
IV	Oricare dintre manifestările de la stadiile anterioare asociate cu implicarea sistemului nervos sau a măduvei osoase la momentul diagnosticului

Limfomul Burkitt (LB)

LB se caracterizează macroscopic prin prezența unui infiltrat difuz, cu celule mici, omogene, cu nuclei rotunzi sau ovalari, 1-3 nucleoli proeminenți bazofilici și citoplasmă eozinofilică. Celulele maligne prezintă un fenotip B și sunt negative pentru enzima deoxi-nucleotidil-transferaza (TdT). Markerii celulari prezenți în mod obișnuit sunt CD20+, BCL6+, CD10+ și BCL2-. LB prezintă caracteristic translocații cromozomiale, de obicei t(8:14) sau t(8:22).

Există 3 tipuri clinico-epidemiologice ale LB: endemic, sporadic și asociat infecției HIV. Tipul endemic are cea mai frecventă localizare la nivelul mandibulei (în zonele cu incidență crescută, 90% din pacienți prezintă semne clinice sau subclinice – anomalii radiologice – ale mandibulei). Al doilea sediu ca frecvență a LB endemic este abdomenul. Alte localizări sunt reprezentate de orbită, ovare, structuri intraperitoneale, rinichi, intestin, sistem nervos central.

În cazul LB sporadic localizarea de predilecție este reprezentată de ganglionii limfatici, urmată apoi de abdomen. Alte localizări sunt cavitatea orală, orofaringe și măduva osoasă. În timp de afectarea SNC este mai frecventă în LB endemic, în LB sporadic este mai frecventă implicarea măduvei osoase.

Limfomul cu celule B

Este reprezentat de proliferări ale celulelor mari limfoide tip B, cu nuclei mari. Arhitectura normală a țesuturilor limfatice și extra limfatice este afectată difuz, cu extindere spre țesuturile moi perilimfatice. Celulele maligne exprimă markeri precum CD19, CD20, CD22 si CD79a. Peste 20% din limfoamele cu celule mari B se manifestă ca boală mediastinală primară (limfom mediastinal primar cu celule B). Limfomul cu celule B se prezintă în mod similar cu limfomul Burkitt. Totuși, spre deosebire de acesta, limfomul cu celule B este mai frecvent localizat, cu leziuni focale la nivelul splinei, ficatului, plămânilor și mase mediastinale. Afectarea măduvei osoase și a sistemului nervos central apare mai rar decât la celelalte tipuri de limfom.

Limfomul limfoblastic

Limfomul limfoblastic prezintă celule omogene cu citoplasmă redusă, nuclei rotunzi sau ovalari, cu cromatină fin punctată și nucleoli greu vizibili. Este de obicei pozitiv pentru TdT, peste 70% având imunofenotip de celule T, restul de 25% cu imunofenotip de precursori ai celulelor B. Se manifestă tipic prin prezența de mase mediastinale, adesea în asociere cu pleurezie sau/și sindromului de obstrucție a venei cave superioare. Pot fi prezente atingeri ale splinei și ficatului. Pacienții pot prezenta adenopatie periferică, infltrarea pielii și a țesuturilor moi.

Limfomul cu celule mari, anaplastice

Reprezintă o proliferare a celulelor pleomorfice mari, cu citoplasmă abundentă, cu nuclei excentrici, cu nucleoli multipli sau unici proeminenți. Fenotipul predominant este de celulă T, dar se pot întâlni și fenotipuri precum celule non-T, celule B sau celule NK. Toate limfoamele cu celule mari sunt CD30+. Cea mai frecventă localizare a limfomului cu celule mari este regiunea cervicală. Alte localizări sunt pielea, țesuturile moi, sistemul osos, mediastinul sau plămânii. Pielea este cea mai frecventă localizare extralimfatică. Simptomele generale precum febra și scăderea ponderală sunt de asemenea frevente pentru limfomul cu celule mari.

Manifestări clinice

Simptomele generale nespecifice sunt reprezentate de oboseală, anxietate, greață, anorexie, scădere ponderală, febră.

În funcție de localizarea LNH simptomele se pot clasifica astfel:

- Abdomen (în special în regiunea ileocecală, mezenter, retroperitoneu, ovare):
  - Spasme dureroase, vărsături;
  - Constipație, invaginație (la copilul peste 6 ani este semn sugestiv pentru LNH);
  - Abdomen acut similar apendicitei acute;
  - Ileus;
  - Ascită;
- Mediastin:
  - Tuse, stridor, dipsnee, wheezing (în special în afectarea mediastinului anterior și mijlociu, aria timusului);
  - Edemul gâtului și al feței, cu dispnee marcată (poate indica sindrom de venă cavă superioară);
  - Pleurezie;
  - Tulburări respiratorii prin afectarea amigdalelor și adenoizilor, ganglionilor nazo-faringieni, laringelui și glandelor parotide;
- Ganglioni limfatici periferici:
  - De obicei sunt afectate grupurile ganglionare cervicale, supraclaviculare și inghinale cu ganglionii fermi, nedureroși; pot fi implicați mai mulți ganglioni unilateral;
- Alte localizări
  - Sistem nervos central;
  - Nervii cranieni și periferici;
  - Piele, mușchi, sistem osos, gonade.

Diagnostic diferențial

- Afectare ganglionară din cadrul bolilor infecțioase;
- Sindrom limfoproliferativ autoimun (ALPS);
- Limfom Hodgkin;
- Boli metastazante;
- Leucemie acută limfoblastică (în mod caracteristic prezența > 25% blaști în măduva osoasă reprezintă LAL; <25% blaști în măduvă sugerează LNH stadiul IV);
- Rabdomiosarcom, nefroblastom, neuroblastom;
- Tuberculoza ;
- HIV.

Investigații de laborator

Hemoleucogramă cu formulă leucocitară completă, frotiu de sânge periferic, pentru evaluarea unei eventuale afectări a măduvei osoase.

Biochimie: enzime hepatice, uree, creatinină, LDH, acid uric, ionogramă, calciu, fosfor. Limfoamele, în special limfomul Burkitt și limfomul limfoblastic pot prezenta sindrom de liză tumorală +/- insuficiență renală.

Biopsie medulară bilaterală, pentru a exclude o eventuală leucemie cu > 25% limfoblaști.

Puncție lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian pentru o eventuală afectare SNC.

Radiografie toracică în incidență poatero-anterioară și laterală pentru evaluarea maselor mediastinale.

Computer tomografie cervicală, toracică, abdominală, pelvină

Rezonanță magnetică nucleară (RMN) cerebral și spinal la pacienții cu semne neurologice.

PET-CT pentru evaluarea tuturor localizărilor bolii.

Tratament

Tratamentul se stabilește în funcție de stadializarea clinică (boală localizată sau diseminată) și subtipul histologic. Datorită creșterii rapide cu dublarea volumului în mai puțin de 48 ore și a complicațiilor amenințătoare de viață, tratamentul trebuie instituit cât mai precoce.

Complicații posibile:

- Sindrom de liză tumorală
- Invaginație intestinală
- Obstrucție ureterală
- Tamponadă cardiacă, insuficiență respiratorie
- Paraplegie, afectare meningee.

Măsuri terapeutice inițiale:

- Supravegherea diurezei, monitorizarea creatininei, electroliților, acidului uric și a enzimelor hepatice;
- Hidratare i.v. cu 3l/m^2 pe 24h;
- Alcalinizarea urinii prin administrare de bicarbonat izoton 14g/l;
- Allopurinol (10mg/kg/zi) în primele zile de tratament (până la normalizarea acidului uric)

Chirurgia: numai în scop bioptic sau pentru rezolvarea unui abdomen acut.

Chimioterapie intensivă 3-6 luni

- Combinații de chimioterapice ce includ vincristina, corticosteroizi, ciclofosfamidă sau ifosfamida, doxorubicina, etoposide, metotrexat (doză mare 5g/m2), ARA-C doză mare 2-3 g/m2;
- Prevenția afectării SNC cu metotrexat și ARA-C fără iradiere, asociat cu chimioterapie intratecală.

Terapii imunologice

Terapie țintită cu anticorpi monoclonali anti CD20 (Rituximab) împotriva proteinelor de suprafață a celulelor B în asociere cu chimioterapie.

V.12. NEUROBLASTOMUL

Asist. Univ. Dr. Adriana Mocanu
Dr. Camelia Ivanescu

Definiție

Neuroblastomul (NB) este cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană cu origine în țesutul embrionar al sistemului nervos autonom, care derivă din celulele crestei neurale (neuroblași). Aceste celule migrează de-a lungul sistemului nervos central și populează lanțul simpatic ganglionar, medulara suprarenaliană, precum și alte locuri.

Noțiuni de fiziopatologie

Originea neuroblaștilor și modalitatea de migrare a acestora în cursul dezvoltării fetale determină localizarea variată a acestor tumori, iar sediul tumorii poate varia în funcție de vârsta. Tumorile se pot dezvolta în abdomen, torace, regiunea pelvină, cervical, precum și în alte locuri.

Din punct de vedere histologic, tumorile crestei neurale se împart în neuroblastoame, ganglioneuroblastoame și ganglioneurinoame, în funcție de gradul de maturare și diferențiere a tumorii. Neuroblastomul nediferențiat se prezintă ca o tumoră cu celule mici ,, rotunde, albastre, dispuse în cuiburi dense" în matrixul fibrovascular.

Pacienții cu neuroblastom pot prezenta variate anomalii cromozomiale și moleculare, iar acești markeri biologici au mare valoare prognostică, fiind implicați în stabilirea gradului de risc.

Cel mai important marker biologic este oncogena MYCN și corelează cu stadii avansate ale bolii și eșec terapeutic. Modificările crs 1p, 11q si 17q au semnificație prognostică importantă. Conținutul de AND diploid al celulelor tumorale poate semnala un prognostic mai puțin favorabil la unii dintre pacienți cu neuroblastom, în timp ce conținutul de AND hiperdiploid este asociat cu prognostic mai favorabil.

Tablou clinic

Simptomatologia clinică este dictată de localizarea tumorii primare, precum și de metastaze. Majoritatea maselor tumorale au localizarea în abdomen (65%), restul fiind localizate în regiunea toracică (20%), cervicală și pelvină (5%), iar uneori (1% din cazuri) sediul primar al tumorii nu poate fi stabilit. Simptomatologia nespecifică constă în: anorexie, scădere ponderală, fatigabilitate, iritabiliate, febră persistentă neexplicabilă, dureri osoase. Rar se poate întâlni hipertensiunea arterială (prin compresia arterei renale) sau diareea cronică (tumoră secretantă de peptid vasoactiv intestinal).

- Localizarea abdominală, pelvis: dureri abdominale, vărsături, mase palpabile, hepatomegalie, constipație, retenție de urină;
- Torace: masa tumorală în regiunea toracică superioară se prezintă cu dispnee, infecții pulmonare, disfagie, compresiune limfatică, sindrom Horner;
- Regiunea paraspinală: dureri lombare și la nivelul membrelor inferioare, hipotonie, hiperreflexie, areflexie, paraplegie;
- Orbită, ochi: exoftalmie, mase palpabile supraorbitale, echimoze, hemoragie retiniană, edeme ale pleoapelor și conjunctivită, ptoză;
- Adenopatii.

Investigații paraclinice

- Bilanț biologic uzual: investigații hematologice periferice și centrale, sindromul inflamator (VSH, Fg, alfa 2 globulinele,), LDH, probe hepatice, renale, bilanț fosfo-calcic, feritina, imunoglobulina G, hormonul tiroidian.

- Dozarea catecolaminelor urinare: acidul vanilmandelic, acidul homovanilic (titruri crescute), dopamină, enolaza specifică neuronală crescută;

- Examen histopatologic: piesele de biopsie sunt analizate în microscopie optică, electronică și imunohistochimie. Este necesar evaluarea categoriei,a subtipului histologic, MKI (mitoză kariorexis index) și gradul de diferențiere, eventualele calcificări, în concordanță cu ghidurile INPC (International Neuroblastoma Pathology). Imunohistochimia este esențială în diagnosticul diferențial al neuroblastomului de alte tumori cu celule mici, rotunde,albastre, atunci când dozarea catecolaminelor urinare este negativă.

Diagnosticul pozitiv este stabilit pe baza aspectului histologic cert în microscopia optică (cu sau fără microscopie electronică, imunohistologie); medulograma relevă celule tumorale cu sinciții sau aglomerări de celule imunocitologic pozitive corelate cu creșterea catecolaminelor serice sau urinare.

O serie de explorări imagistice sunt necesare pentru stadializare:

- Computer tomografia pentru evaluarea tumorilor mediastinale, abdominale,pelvine;
- Rezonanță magnetică nucleară pentru leziunile paraspinale ;
- Scintigrafie cu I^{123} MIBG pentru depistarea metastazelor osoase sau în țesuturile moi (90% din neuroblastoame au aviditate pentru I^{123} MIBG);
- Scintigrafii osoase cu 99 Tc difosfonat sunt recomandate doar atunci când tumorile nu au aviditate pentru MIBG sau scintigrafia cu MIBG nu este disponibilă.

Tratament, factori de prognostic

Modalitățile de tratament tradiționale utilizate în managementul neuroblastomului sunt : cura chirurgicală, chimioterapia +/- transplant de celule stem și radioterapia, rolul fiecărei metode fiind determinat de istoria naturală a fiecărui caz în parte corelate cu vârsta, stadiul și modificările histologice.

Este important de stabilit factorii cu valoare prognostică in neuroblastom : vârsta la diagnostic (vârsta sub 18 luni – prognostic favorabil), stadiul histologic al bolii conform INSS (International Neuroblastoma Staging System), nivelul de feritină (< 92ng/ml prognostic favorabil), nivelul LDH (< 1500µ/ml- prognostic favorabil), amplificarea genei MYCN, ploidia AND-ului, precum și alterările cromozomilor 1p, 11q și 17q (absența alterărilor-prognostic favorabil).

International Neuroblastoma Staging System stabilește stadiul bolii prin aprecierea extinderii rezecției chirurgicale, prezența afectării nodulilor limfatici și prezența metastazelor.

International Neuroblastoma Risk Group System se bazează pe evaluările prechirurgicale de extindere a bolii, investigațiile imagistice și morfologia măduvei osoase.

Intervenția chirurgicală în neuroblastom este utilizată atât în scop diagnostic, în stadializarea tumorii, dar și terapeutic (excizia tumorii). Momentul rezecției este stabilit de modificările radiologice, de răspunsul la tratament precum și de gradul de risc.

A doua intervenție chirurgicală , postchimioterapie, este utilizată frecvent, scopul acesteia fiind rezecția completă, fără compromiterea unor organe vitale. Radioterapia este aplicată pacienților cu boală reziduală postchimioterapie și după cura chirurgicală.

V.13. NEFROBLASTOMUL

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron

Nefroblastomul, cunoscut şi sub numele de: tumora Wilms (TW), este cea mai frecventă tumoră renală la copii (6% din totalitatea cancerelor).

Este întâlnită la 80 % din copiii dianosticaţi la vârstele la vârste între 1-5 ani, cu un maxim de frecvenţă ce survine între 3 şi 4 ani ca şi o masă tumorală abdominale asimptomatice, descoperite întâmplător. TW este o tumora embrionară, fiind considerată un exemplu de progres terapeutic, exemplificând abordul pluridisciplinar: de la supravieţuiri de 40% în anii 1950 la 85% în ultimii ani, odată cu utilizarea chimio-şi radioterapiei pre şi postoperatorii.

Malformaţiile congenitale

Unele de malformaţii ereditare sunt asociate cu prezenţa nefroblastoamelor: hemihipertrofia , aniridia , malformaţii genito-urinare , criptorhidia şi hipospadias.

Sindroamele asociate includ: sindromul Denys-Drash (insuficienţa renală şi pseudohermafroditism), sindromul Beckwith – Wiedemann (gigantism, visceromegalie, macroglosie, hipoglicemie neonatală); sindromul WAGR (tumora Wilms, aniridie, malformaţii genito-urinare şi retardare mintală. Circa 7, 6% din toate cazurile de TW apar în contextul sindroamelor menţionate.

Genetica

Genetica TW este complexă. Se apreciază ca 10-20% din nefroblastoame prezintă o componentă ereditară. Identificarea leziunilor genetice precum pierderea cromozomului 11p13 la pacienţii cu sindrom WAGR au condus la identificarea genei TW numita WT-1, în acest locus. Similar locusul 11p15. 5 este legat de sindromul Beckwith – Wiedemann iar pierderea heterozigozităţii pentru acest locus a fost identificat în mostre de tumoră Wilms. Acest locus este acum considerat ca sediul unei alte gene WT-2 implicată în tumora Wilms. A fost propus şi pentru TW o teorie genetică asemănătoare cu aceea din retinoblastom conform căreia apariţia TW este condiţionată de cel puţin două mutaţii, una în celulele germinale şi una în celulele somatice.

Anatomie patologică

Neoplazia poate fi conţinută în parenchimul renal, fiind înconjurată de parenchim normal; ea poate depăşi pseudocapsula renală, infiltrând grăsimea perirenală sau prin contiguitate suprarenala, colonul, diafragmul, ficatul. Tumora are componentă majoritar conjunctivă , adesea prezentând pe suprafaţa sa zone chistice şi necrotic-hemoragice. Tromboza neoplazică a venei renale se poate extinde de la vena cavă şi până la atriul drept. Ganglionii regionali (ai hilului renal) şi cei periaortici pot fi voluminoşi şi în 15% cazuri se pot întâlni localizări metastatice

localizate sau masive. Macroscopic, nefroblastomul este o tumoră polimorfă, ce se dezvoltă de cele mai multe ori din resturile embrionare renale ale precursorilor celulari, cu celule aşezate în grupuri (clusters) numite resturi nefrogenice. TW este compusă din trei elemente celulare: blastemică, stromală şi epitelială.

În funcţie de criteriile stabilite de National Wilms Tumor Study (NWTS), se pot defini nefroblastoame cu histolgogie favorabile şi nefroblastoame cu histologie nefavorabilă.

Formele de histologie nefavorabilă sunt cele ce cuprind două tipuri de histologie nefavorabilă:

a. *anaplazică*

b. *sarcoamatosă* Intre formele histologice favorabile sunt considerate şi nefroza chistică parţial diferenţiată, cu varianta sa papilonodulară şi tumora Wilms cu rabdomiogeneză.

Clinica

Unii copii cu tumoră Wilms (TW) se prezintă cu dureri abdominale, hematurie, anemie, hipertensiune şi febră, dar , pentru majoritatea tumora este o descoperire întâmplătoare.

Elementele sugestive pentru diagnosticul de TW sunt:

- masă tumorală abdominală fară simptomatologie zgomotoasă
- hematurie, policitemia este ocazional prezentă, sindrom von Willebrand
- durere abdominală
- prezenţa malformaţiilor congenitale particulare
- semne radiologice suggestive
- HTA este întâlnită la aproximativ 25% din pacienţi prin renină
- varciocel homolateral neoplaziei.

Examenele paraclinice

Ecografia abdominală , radiografia toracică (metastaze) , urografie (istoric), CT, RMN

Datele furnizate de examenele de laborator în NFBL nu sunt semnificative patognomonic

În urină poate fi prezentă hematuria şi proteinuria.

Stadializare

Clasificarea pe stadii a tumorii Wilms conform National Wilms Tumor Study (NWTS)

Stadiul I – tumora limitată la rinichi 43% care poate fi complet excizată. Capsula renală intactă. Nu se constată ruptura tumorii, nu se constată afectarea vaselor sinusului renal după excizie. Nu exista mase tumorale reziduale aparente dincolo de marginile de excizie.

Stadiul II – tumoră ce se extinde dincolo de rinichi.

Stadiul III – reziduu tumoral după intervenţia chirurgicală limitată la abdomen.

Stadiul IV – prezenţa metastazelor hematogene.

Stadiul V – interesarea bilaterală tumorală la momentul diagnosticului.

Pacienţii trebuie clasificaţi în funcţie şi de factori prognostici (stadiul I cu histologie favorabilă sau stadiul II cu histologie nefavorabilă).

Clasificarea TNM, corelată cu clasificarea stadială a nefroblastoamelor

Stadiul I	T1	N-	M-
Stadiul II	T2	N-	M-
Stadiul III	T1-2	N+	M-
	T3	N-/+	M-
Stadiul IV	T1,2,3	N-/+	M+
Stadiul V	T4	N-/+	M-/+

**N-ganglioni regionali, M-metastaze la distanţă*

Diagnosticul diferenţial

Alte tumori abdominale ale copilului.

Neoplaziile maligne care trebuiesc incluse sunt:

- neuroblastomul (care invadează rinichiul simulând la urografie TW);
- nefromul mezoblastic (cu component de tumoră benignă);
- nefroblastoza difuză în cazurile excepţionale;
- hidronefroza şi chistele renale unice sau multiloculare.

Tratament

Rezultatele terapeutice în ultimele decenii în TW cu forme histologice de prognostic favorabil au confirmat posibilitatea de a obţine vindecare la 80%.

Chirurgia

Intervenţia chirurgicală reprezintă mijlocul terapeutic esenţial, cu explorarea completă a abdomenului, inclusiv ficatul şi rinichiul contralateral. În protocoalele europene este precedată şi urmată de chimioterapie.

Radioterapia

Rolul radioterapiei (RT) este actual reevaluat în tratamentul TW, în relaţie cu factorul prognostic şi rezultatele studiile cooperative.

Chimioterapia

Citostaticele active în tratamentul sistemic al TW sunt: actinomicina D (Cosmegen, Lyovac- AMD), vincristina (VCR) şi doxorubicina (ADR), ifosfamida (IFM) şi etoposid (VP-16. În **stadiul I** la copii cu NRBL şi factori histologici favorabili, supravieţuirea fără boală este de 90% .

V.14. TUMORILE SNC

Dr. Antonela Ciobanu

Tumorile cerebrale, ca de altfel ale întregului sistem nervos central, reprezintă o cauză importantă de mortalitate în copilărie. După leucemiile acute limfoblastice, ocupă locul doi ca frecvenţă a malignităţilor în pediatrie şi reprezintă cele mai frecvente tumori solide la această vârstă.

Tumorile cerebrale ale copilului diferă prin trei mari aspecte de cele ale adultului: localizare, tip histologic şi tabloul clinic la vârsta 0 – 3 ani.

În funcţie de localizare se disting:

● preponderenţa dezvoltării tumorilor la nivelul liniei mediene, cu absenţa semnelor de focalizare neurologică, dar cu semne datorate HIC (hipertensiune intracraniană),

● frecvenţa mai mare a localizării subtentoriale până la vârsta de 10 ani, după care procentul se inversează şi se apropie de raportările de la adulţi.

Particularităţile histologice sunt reprezentate de:

● preponderenţa mare a tumorilor neuroectodermale, cu localizare frecvent cerebeloasă,

● raritatea meningioamelor, a neurinoamelor de acustic şi a adenoamelor hipofizare,

● frecvenţa craniofaringiomului ca o tumoră specifică vârstei pubertare.

Din punct de vedere al tabloului clinic la vârsta de 0 – 3 ani, există anumite particularităţi:

● HIC se manifestă ca o hidrocefalie evolutivă, cu marcată iritabilitate, ce poate fi şi singurul simptom,

● hidrocefalia maschează semnele de localizare,

● convulsiile generalizate sau localizate şi falimentul creşterii sunt deseori primul semn la vârsta de 0 – 1 an,

● la sugar predomină localizarea supratentorială, la această vârstă tumorile fiind considerate congenitale,

● radioterapia are contraindicaţie absolută sub vârsta de 3 ani.

Epidemiologie

Tumorile SNC apar la orice vârstă. Localizările subtentoriale sunt mai frecvente sub 10 ani, iar cele supratentoriale predomină la vârsta 0 – 3 ani. Există şi forme congenitale, cu manifestări clinice prezente de la naştere sau imediat postnatal.

Sexul masculin este mai afectat, cu o frecvenţă de 2 ori mai mare decât sexul feminin.

Implicarea geneticii în patogenia tumorilor cerebrale a fost dovedită prin descoperirea mutațiilor ce pot să apară fie la nivelul protooncogenelor, fie la nivelul genelor supresoare tumorale.

Mutațiile TP53, NF1, NF2, TSC1, TSC2, MEN, VHL, PTCH asociate unor sindroame genetice (Li-Fraumeni, neurofibromatoza 1 și 2, sindromul von Hippel-Lindau, scleroza tuberoasă, sindromul Gorlin, sindromul Turcot, neoplazia endocrină multiplă) sunt implicate in etiopatogenia dezvoltării tumorilor cerebrale.

Cei mai frecvent citați factori de risc pentru neoplaziile copilului sunt similari celor studiaţi în cazul adulţilor şi sunt reprezentaţi de: anomalii genetice, radiaţii ionizante şi ultraviolete, câmpuri electromagnetice, telefonia mobilă, unele infecţii virale, anumite medicamente, aditivi alimentari, tutun, alcool, chimicale industriale şi din agricultură.

Tablou clinic

Simptomatologia tumorilor cerebrale este dependentă în principal de sediu şi vârstă, cu anumite particularităţi.

Tabloul clinic poate fi divizat în două mari grupe:

● simptomatologia dată de creşterea presiunii intracraniene

● simptomatologia de localizare, determinată de mărimea tumorii sau de edemul cerebral asociat.

Hipertensiunea intracraniană

HIC este un complex simptomatic rezultat al creşterii volumului conţinutului intracranian peste limitele de toleranţă ale cutiei craniene.

Mecanismele implicate în dezvoltarea HIC sunt reprezentate de: volumul procesului expansiv intracranian, tulburări ale circulaţiei lichidului cefalo – rahidian (LCR), modificările patului vascular cerebral, edemul cerebral.

Triada simptomatică a HIC este reprezentată de: cefalee, vărsături şi edem papilar.

Cefaleea este simptomul cel mai frecvent, care poate domina tabloul clinic de la debut sau poate apare tardiv în evoluţie. Poate apare în crize, se poate accentua la trecerea în ortostatism cu ameliorare la trecerea în poziţia genupectorală şi după vărsături.

La copilul sub 3 ani cefaleea se manifestă sub forma agitaţiei, iritabilităţii şi a plânsului nemotivat.

Vărsăturile apar în 70 – 80% din cazuri şi se pot însoţi de dureri abdominale. Momentul instalării vărsăturilor este reprezentat de apogeul cefaleei, pe care o calmează ulterior (o ameliorare temporară). La copilul mic pot fi unica manifestare a HIC.

Edemul papilar este prezent în stadii variate, expresia clinică mergând de la obnubilări ale vederii cu acuitate vizuală păstrată până la diminuarea marcată a acuităţii vizuale (gradul III spre IV).

Simptomele de localizare

Acest termen include de fapt o multitudine de semne neurologice ce realizează întreg tabloul clinic al leziunii cerebrale. Acestea diferă în funcţie de vârstă, la copilul mic evoluând frust, cu semne discrete şi tardive.

Sunt prezente crize convulsive şi sindroame neurologice de focar.

Convulsiile pot fi focale sau generalizate;

Sindroamele neurologice de focar determină manifestări specifice cu caracter de diagnostic de localizare (sindroame de lobi cerebrali, pareze de nervi cranieni, sindromul cerebelos). La acestea se asociază și tulburările vizuale, somnolența, iritabilitatea, tulburările de personalitate, tulburările endocrine, sindromul diencefalic.

Clasificarea histopatologică

Primele clasificări histopatologice au fost realizate de Bailey și Cushing, pe baza histologiei celulei de origine a dezvoltării tumorii. Ulterior Organizația Mondială a Sănătății a dezvoltat o altă clasificare, bazată pe asocierea între gradul de anaplazie tumorală (de la gradul I de malignitate ce prezintă un comportament cvasibenign până la gradul IV de malignitate, cu agresivitate ridicată), pleiomorfismul celular, indexul mitotic și procentul de necroză tumorală pe de o parte și principiile lui Bailey și ale lui Cushing pe de altă parte; astfel se întâlnesc tumori gliale, tumori neuronale, tumori primitive neuroectodermale și tumori pineale.

Investigații paraclinice

1. Examenul oftalmoscopic permite decelarea modificărilor de la nivelul fundului de ochi ce exprimă grade diferite de edem papilar, de la modificarea minimă de ştergere a marginilor papilare până la atrofia optică poststază.

2. EEG are valoare doar în anumite localizări, cum ar fi tumorile supratentoriale – unde poate evidenţia unde lente de tip delta, asimetrii de emisferă şi modificări bioelectrice difuze,

spre deosebire de localizările în fosa posterioară unde nu se evidenţiază decât modificări bioelectrice difuze bilaterale. EEG este obligatoriu a fi efectuat la pacienţii nou diagnosticaţi cu epilepsie, la care manifestarea paroxistică poate fi de fapt modalitatea de debut a tumorii.

3. Echografia transfontanelară este relevantă doar în cazul sugarilor, care au fontanela anterioară deschisă; poate arăta devierea de la linia mediană a structurilor aflate pe această linie, secundar formaţiunii tumorale care împinge aceste structuri.

4. Radiografia craniană simplă are valoare tot la vârste mici, unde arată semne indirecte de HIC prin dehiscenţa suturilor, accentuarea impresiunilor digitale, precum şi modificări ale şeii turceşti; deasemenea se pot evidenţia calcificări intratumorale.

5. Computer tomografia (CT) este o metodă ce a deschis o epocă nouă în metodologia imagistică, datorită avantajelor majore: invazivitate minimă, date informaţionale multiple, urmărire în dinamică. Arată sediul, forma, extinderea, numărul şi uneori chiar natura proceselor expansive, precum şi modificările asociate ale sistemului ventricular. CT este mai eficient decât RMN datorită unor avantaje: posibilitatea evaluării leziunilor osoase, detectarea calcificărilor intratumorale, investigarea pacienţilor instabili, ce necesită sedare, datorită timpului mai scurt de examinare.

6. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) are anumite avantaje faţă de CT, prin lipsa iradierii ionizante, o sensibilitate ridicată pentru tumorile de fosă posterioară, examinarea multiplanară, demarcarea clară a formaţiunilor chistice de cele solide, diferenţierea reziduului tumoral de glioza cicatriceală.

7. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) aduce informații privind gradul de malignitate tumorală, diferențierea tumorii recurente sau reziduale față de necroză, cicatrici, edem sau status postchirurgical.

Considerații terapeutice

Chirurgia tumorală are drept scop principal obținerea unei mostre tumorale care să permită examenul histopatologic, îndepărtarea unei mase tumorale cât mai mari, precum și diminuarea hipertensiunii intracraniene.

Radioterapia îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung a pacienților deși este grevată de complicații severe pe termen lung (retard intelectual sau fizic), precum și riscul dezvoltării unei a doua malignități.

Chimioterapia adjuvantă utilizează scheme diferite în funcție de tipul histopatologic al tumorii, completând chirurgia și radioterapia.

Evoluție, complicații și prognostic

Evoluția pe termen lung este strâns legată de riscul recidivei tumorale.

Complicațiile imediate postchirurgicale cele mai frecvente sunt reprezentate de infecția locală (meningita postoperatorie), dehiscența plăgii și deficiența de șunt ventriculoperitoneal. Radioterapia poate fi urmată de dermita de iradiere (acută sau cronică), tulburările psihice, retardul intelectual. Chimioterapia poate la rândul ei să determine complicații infecțioase diverse pe fondul aplaziei medulare secundare. Sunt citate și cazuri de apariție a celei de a doua malignități după radio – chimioterapia tumorilor cerebrale.

Rata de supraviețuire variază în funcție de tipul histopatologic și de gradul de anaplazie tumorală.

În cazul astrocitoamelor de grad mic supraviețuirea la 5 ani este de 50% față de 35% în cazul astrocitoamelor de grad mare.

Meduloblastoamele (din categoria PNET) care sunt și cele mai frecvente tumori cerebrale la copil au o rată de supraviețuire de 45% la 5 ani în lipsa recidivei care însă reduce dramatic supraviețuirea.

În cazul ependimoamelor de grad mic supraviețuirea la 5 ani este de 70% cu diminuarea marcată a acesteia în cazul tumorilor de grad mare la 15 - 20%.

Tumorile de trunchi cerebral au cea mai redusă rată de supraviețuire, de 0 – 15% la 2 ani în cazul tumorilor de grad mare. Această localizare este extrem de dificil de abordat din punct de vedere neurochirurgical și schema de tratament se bazează pe radioterapie urmată de chimioterapie.

Craniofaringioamele sunt tumori benigne ce implică glanda pituitară și, datorită riscului de recidivă, se pretează la radioterapie pe patul tumoral. Supraviețuirea la 5 ani este de 85% după exereza totală tumorală.

V.15. HISTIOCITOZA LANGERHANS

Prof. Univ. Dr. Ingrith Miron
Dr. Rada Popescu

Definiție

Histiocitoza Langerhans este o maladie rară care se manifestă prin proliferarea clonală a celulelor Langerhans. Este vorba de o afecțiune a sistemului reticulo-histiocitar caracterizată de proliferarea celuleor mononucleate, de talie mare, cu nucleu excentric, cu citoplasmă granuloasă, vacuolată, cu granule Birbeck.

Celule Langerhans sunt localizate în regiunile suprabazale ale epiteliului malpighian al pielii si mucoaselor. Sunt prezente de asemenea in uroteliu, epiteliu bronsic,esofagian si uneori la nivelul canalului anal. Aceste celule se formează în maduva osoasă dintr-o celulă sușă comună sistemului fagocitar mononuclear. Markerul specific al acestei celule sușă este CD34.

Etiologia

Etiologia nu este încă elucidată, dar sunt discutate:

- originea tumorală: argumentele pentru încadrarea acestei afecțiuni în categoria neoplaziilor ar fi prezența unei oncogene;
- implicarea virală:(virusul herpes uman tip 6);
- o consecință a mutației somatice a unei gene care ar provoaca proliferarea clonală a celulelor Langherhans;
- activarea celulelor Langherhans de către citokine: unele semne sistemice ale bolii, cum ar fi febra si cașexia ar putea fi explicate de intrevenția următoarelor citokine: TNF, GM-CSF și interleukina 1.

Istoric

Primele cazuri au inceput sa fie descrise în 1893 de către Alfred Hans. Pe parcurs au fost identificate trei sindroame: Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe și granulomul eozinofil care au fost unite sub denumirea de histiocitoza X în 1953 de către Lichtenstein. Litera ‘’X” din această denumire subliniază lipsa de informații în privința acestei boli. În 1973, Nezelof si Basset au identificat granulele Birbeck din celulele implicate în histiocitoza X, așa încât boala capătă denumirea de histiocitoză Langherhans.

Epidemiologie

Boala este una foarte rară, incidența fiind de 1-2/ 100.000, populatia masculină fiind de două ori mai afectată decât cea feminină. Mai frecvent se întâlnește între 1 și 4 ani, dar boala poate apărea la orice vârstă.

Clasificare

Histiocitoze de clasa I (Histiocitoze cu celule Langerhans)

- Granulom eozinofil
- Boala Hand-Schuller-Christian
- Boala Letterer-Siwe.
- Sindrom Haschimoto-Pritzker

Mai recent se descriu entitățile de boală unifocală, multifocală și cu localizări speciale.

Histiocitoze de clasă II (histiocitoze cu fagocite mononucleate, altele decât celulele Langerhans)

Histiocitoze de clasă III: histiocitoze maligne.

Clinica

Din punct de vedere clinic manifestările sunt foarte diverse, existând forme unifocale rezolutive spontan, dar și forme grave cu atingeri multiviscerale care pun în joc prognosticul vital.

Forme clinice:

1. Granulom eozinofil al osului: de obicei unic, tumefacție durerosă, de obicei la nivelul oaselor lungi, care poate evolua spontan spre vindecare.

2. Sindromul Hand-Schuller-Christian:

Leziuni osoase multiple, mai ales la nivelul craniului, exoftalmie și diabet insipid. Apare între 2 si 5 ani și poate lăsa sechele endocrine importante.

3. Sindromul Letterer-Siwe: maladie sistemică care asociază leziuni cutanate extinse, atingere poliviscerală (digestive, respiratorie, renală, medulară), adeno-hepato-splenomegalie și poate evolua repede spre deces

4. Histiocitoza cutanată Hashimoto-Pritzker sau congenitală: apare la nou-născut și se vindecă spontan în câteva luni.

Manifestări clinice pot fi osoase, cutanate, pulmonare, endocrine, ganglionare, hepatosplenice, medulare si hematologice, digestive, neurologice, ORL, SNC, etc.

Sistemul osteo-articular: granulomul eozinofil este leziunea elementară caracteristică bolii. Ea poate interesa toate oasele, dar oasele mici ale mâinii și piciorului sunt afectate în mod excepțional. Adesea interesate sunt oasele craniului, unde leziunea se poate traduce printr- o zonă

cu o depresiune. Leziunea de la nivelul bolții craniene apare pe radiografie ca o plaje de osteoliză cu diametrul între 1și 4 cm , cu limite nete, policiclice, fără lizereu de condensare.

Leziunea de la nivelul bazei craniului ,unică, ce determină distrucția șeii turcești și duce la apariția unui diabet insipid, este rară și apare aproape exclusiv în sindromul Hand-Schuller-Christian sau în formele generalizate.

Leziunea de la nivelul orbitei este însoțită de exoftalmie și apare mai ales în sindromul Hand Schuller-Christian.

Leziunea de la nivelul maxilarului sau mandibulei poate duce și la distrugerea burjonilor dinților definitivi. Pe radiografia panoramică dentară apare imaginea de ‘’dinți suspendați în spațiu’’.

Celelalte situsuri osoase posibile:

-vertebral: tasări vertebrale, iâîn general ale vertebrelor adiacente.

-costal: asimptomatic de obicei, sau cu fracturi patologice, zone de tumefacție sau de durere toracică localizată.

-al bazinului: leziune a osului iliac, supra-cotiloidian care se manifestă cu durere de intensitate mică și șchiopătare, pe radiografie apare o zona intinsă de osteoliză.

Pot fi interesate oricare din oasele lungi, la oricare nivel: cortical, metafizar, diafizar, epifizar.

Manifestările cutanate” în maieu”: papule de mici dimensiuni, infiltrate, cu cruste brune și des leziuni purpurice care apar pe trunchi, gât, față, scalp și pliuri. Pruritul este rar. La nivelul mucoasei orale și ano-genitale apar leziuni ulcero-granuloase.

Manifestări ganglionare: adenopatii inițial latero-cervicale și apoi în celelalte arii.

Manifestări hepatosplenice și biliare: hepatosplenomegalie, colestaza, dilatarea căilor biliare intra hepatice este inconstantă, infiltrarea spațiilor porte și uneori calcificări intrahepatice.

Manifestări digestive: enteropatie exudativă.

Manifestări medulare si hematologice: anemie, leucopenie, trombocitopenie, sechestrare splenică.

Manifestări pulmonare: tuse, dispnee, astenie, pleurezie. Diagnosticul se face prin lavaj bronșic care va identifica celule Langerhans cu CD1a pozitiv.

Manifestări timice

Manifestări endocrine: diabetul insipid, insuficiență tiroidiană, insuficiența hipofizei anterioare. Un diabet insipid deja declanșat de câteva săptămâni nu este reversibil și nu este influențat de tratamentul specific pentru histiocitoza.

Manifestări neurologice: infiltrarea tijei pituitare se poate însoți de convulsii, sindrom cerebelos cu ataxie și spasticitate, hipertensiune intracranianp sau tablou de deteriorare neurologică progresivă.

Diagnostic

Diagnosticul se face prin biopsie.

Criterii de diagnostic:

Diagnostic prezumptiv: histologia în microscopie optică.

Diagnostic probabil: histologie în microscopie optică și doi din markerii următori:

- Adenozin-trifosfataza pozitivă
- Proteina S100 pozitivă

- D- manozidaza pozitivă
- PNA (Peanut agglutinine) pozitivă.

Diagnostic de certitudine: histologie în microscopie optică și cel puțin unul din criteriile:

- Granule Birbeck în microscopie electronică
- antigenul CD1a prezent la celulele patologice.

Investigații paraclinice

Bilanțul complet include:

- Examen clinic completat cu examenul ORL și stomatologic;
- Bilanț biologic minimal (hemoleucograma, funcția hepatică, funcția renală, testele inflamatorii, osmolaritatea sanguină și urinară);
- Bilanț imagistic: radiografie de schelet, de torace ș ecografie abdominală.

În cazul unei afectări multiorganice:

- Aspiratul medular (mielograma) cu identificarea celulelor CD1a pozitive: daca există o citopenie pe frotiul sanguin periferic
- Lavaj bronchoalveolar,
- CT toracic,
- RMN cerebral în caz de atingere hipofizară.

Tratament:

1. Tratamentul simptomatic

a) Transfuzii de masa eritrocitară în caz de anemie sau de unități trombocitare în trombopenia profundă.

b) Antibiotic: în caz de suprainfecție.

c) Antidiuretice: tratamentul diabetului insipid.

2. Tratamentul sistemic

a) Corticoizi

Prednison 2 - 3 mg/kg/zi pe o perioadă lungă asociat cu regim desodat, suplimentare potasica, calcică, protectoare gastrice;

b) Antimitotice: sulfat de vinblastina: 0,1- 0,5 mg/kg strict intravenos, o administrare iv pe săptămână sau la doua săptămâni în tratamentul de atac. Etoposide (VP 16): doza de 150 g/m2/zi IV timp de 3 zile – tratamentul de primă linie pentru histiocitoza multisistemică severă.

d) În cazuri refractare se mai pot folosi: ciclosporina A, interferon alfa, nucleozide analoge (2-clorodeoxiadenozina).

3. Tratamente locale

a) Chirurgia: chiuretajul leziunii osoase în același timp cu biopsia diagnostică.

b) Radioterapie: trebuie evitată având în vedere riscul de cancer secundar și este indicată când este vorba despre leziuni ce interesează prognosticul vital sau când există mase tumorale intracerebrale.

Tratamentul actual de colaborare internațională este LCH – IV, **International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Langerhans Cell Histiocytosis,** care include vinblastină, 6-mercaptopurină, prednison **,** indometacin, metotrexat**,**

citozinarabinozidă, 2-clorodezoxiadenozină, gamaglobuline intravenoase și transplant de celule stem hematopoietice și durează de la 6-36 săptămâni, după extinderea inițială a afecțiunii și după răspunsul la terapie.

Evoluția poate fi spre boală inactivă, stabilă sau progresivă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Arceci J, *Pediatric Hematology*, 3rd Edition, 2006, Wiley-Blackwell
2. Baker R D.**,** Greer Frank R**,** The Committee on Nutrition, Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age**),** from the American Academy of Pediatrics, clinical report, *Pediatrics*, November 2010, vol.126, issue 5; 1040-1050
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1935
4. Brumariu O, Miron I, Munteanu M. *Elemente practice de diagnostic şi tratament în hematologia şi nefrologia pediatrică*, Ed. Junimea, Iaşi, 2008, pag. 12-51
5. Campana D., Pui C.H. Childhood Leukemia in Abeloff M.D., Armitge J.O. (eds.): *Clinical Oncology*, third edition, Elsevier Churchill Livingstone, p. 2731-2754, 2004.
6. Ciofu E, Ciofu C, *Esenţialul în pediatrie*, Ed. Med. Amalteea, Bucureşti 2002, pag.420-433
7. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. *2009 Jan 10. 27(2):289-97.*
8. Cortes J, Kantarjian H. How I treat Newly Diagnosed Chronic Phase CML. *Blood 2012,120:1390-1397*
9. Domellof Magnus, Braegger Christian, Campoy Cristina, Colomb Virginie, Decsi Tamas, Fewtrell Mary, Hojsak Iva, Mihatsch Walter, Molgaard Christian, Shamir Raanan, Turck Dominique, and van Goudoever Johannes, on Behalf of the ESPGHAN Committee on Nutrition, Iron requirements for infants and todlers, *JPGN Volume 58, Number 1, January 2014: 119-129*
10. Dumitraş S., Studiul clinico-biologic şi terapia de inducţie, intensificare şi consolidare în leucemia limfoblastică la copil, *Teză de doctorat, Universitatea de Medicină şi Farmacie Gr.T. Popa, Iaşi, 2008.*
11. Frasinariu OE, Streanga V, Rugina A, Ciomaga I, Nicolai N .Thromboenbolic disease in children epidemiology, etiopathogeny and diagnosis.Roumanian Journal of Pediatrics. LXV;2: 145-149.
12. Hehlmann R. How I treat Blast Crisis CML. *Blood 2012, 120:737-747*
13. Janus Jennifer, MD, Johns Hopkins Community Physicians, Hagerstown, Maryland, Moerschl Sarah K., MD, West Virginia University Robert C. Byrd Health Sciences Center Eastern Division, Harpers Ferry, West Virginia, Evaluation of Anemia in Children, *Am Fam Physician 2010 Jun 15;81(12):1462-1471*
14. Lanzkowsky's *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th Edition, 4th edition, San Diego, San Diego Academic Press, 2016
15. Miron I, *Mic tratat de hemato-oncologie pediatrică*, , Editura Gr. T. Popa UMF Iaşi, 2014, ISBN 978-606-544-286-3
16. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*, 8th ed, Elsevier Sounders, 2015,
17. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 20 th edition ,2016 Saunders Elsevier: 457-508
18. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood 2013; 121:4457*

19. NCCN Guidelines Version 2.2013. *Chronic Myelogenous Leukemia*

20. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L, *Hematologie Clinică.* Casa Cărtii de Stiinţă, Cluj, 2009

21. Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds.): *Principles and Practice of Peditriac Oncology*, , J.B., Lippincott Co., Philadelphia, , 7th Ed , 2015

22. Popescu Mut Delia, *Hematologie clinică*, ediţia aII-a, Colecţia Note de curs, Editura Medicală, Bucureşti 2000: 55-114

23. Sachivko N. V., N. E. Konoplia, S. V. Petrovich, E. V. Sharak, Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in children, in *Vopr Onkol 2002;48(3):318-21*.

24. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician. 2013 Jan 15;87(2):98-104.*

25. Sievert A. J., M. J. Fisher, Pediatric Low-Grade Gliomas, *J Child Neurol. 2009 November; 24(11): 1397–1408.*

26. Tansanu I., sub redacţia, *Boli hematologice şi oncologice pediatrice* pag. 309-334; 336-355, Pediatrie vol.I, Curs Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi, Chişinău, 1995

27. Ţurcanu L., Şerban M, *Hematologie pediatrică*, Bucureşti: Editura Centrală Industrială de Medicamente şi Cosmetice, 1986

Capitolul VI

BOLILE APARATULUI URINAR

Magdalena Stârcea, Codruța Iliescu Halițchi, Mihaela Munteanu, Radu Russu

VI. INFECȚIA DE TRACT URINAR LA COPIL

Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea
Dr. Radu Russu

Infecţia de tract urinar (ITU) reprezintă cea mai frecventă infecţie bacteriană la toate vârstele, incidenţa şi sechelele acesteia, ca şi conduita diagnostică, variind foarte mult, în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor. În ordinea frecvenţei, ITU este considerată a doua cauză de boală la copil, după infecţia tractului respirator, cu tablou clinic de multe ori insidios, mai ales la vârste mici.

Terminologie. Clasificare

I. Infecţie urinară – este termenul comun pentru un grup heterogen de condiţii patogenice care implică colonizarea bacteriană a tractului urinar, la orice nivel, de la meatul urinar la cortexul renal, urmată de eliminarea de germeni în urină. Colonizarea poate fi **pasageră** sau **permanentă**.

II. Bacteriurie asimptomatică: este caracterizată prin bacteriurie semnificativă depistată prin screening în populaţia aparent sănătoasă. Este frecvent întâlnită la fetele de vârstă şcolară.

III. Bacteriuria este ***element patognomonic*** al infecţiei urinare, termen utilizat pentru prezenţa bacteriilor în urina obţinută, în mod optim, prin caterizare vezicală, sau puncţie-aspiraţie suprapubiană.

- *Bacteriuria semnificativă* este definită după Kass ca > 10^5 UFC /ml (UFC= unităţi formatoare de colonii) în urina obţinută prin metode de colectare periferice (jet urinar);
- Johnson descrie criterii de evaluare mai complexe, cu aplicabilitate practică pentru aprecierea bacteriuriei semnificative: bacteriurie peste 10^2 UFC/ml la copii cateterizaţi vezical, sau orice cantitate de colonii la specimenele de urină prelevate prin aspirat suprapubian.

IV. ITU simptomatică este definită ca o bacteriurie semnificativă asociată cu simptomatologie sugestivă (disurie, micţiuni imperioase, polachiurie, însoţite sau nu de febră şi dureri lombare). Se poate manifesta ca:

- *Pielonefrită acută*: infecţia bacteriană a parenchimului renal şi căilor intrarenale şi se însoţeşte de bacteriurie semnificativă, bacteriemie, piurie, uneori de hematurie.
- *Cistita acută*: reprezintă inflamaţia mucoasei vezicale şi se manifestă prin disurie, polakiurie, micţiuni imperioase. Febra nu este prezentă.

V. Pielonefrită cronică reprezintă condiţia patologică care asociază ***cicatrici renale*** evidenţiate imagistic, examenul histopatologic evidenţiind procesul inflamator cronic la nivelul interstiţiului renal, cu atrofii şi dilataţii tubulare, uneori cu tubi blocaţi de resturi proteice degradate.Cicatricile renale sunt vizibile la examenul macroscopic. Dacă pielonefrita se asociază cu reflux vezico-ureteral evidenţiate cistografic (în special refluxul intrarenal), termenul utilizat este de *nefropatie de reflux*. Modificările inflamatorii acute sunt întâlnite în ITU înaltă şi dispar în medie după 6 luni de la episodul infecţios.

VI. Răspunsul la tratament

Vindecarea este caracterizată de dispariţia bacteriuriei după tratament.

- ***recăderea***: caracterizată de persistenţa bacteriuriei (aceeaşi specie bacteriană), după tratamentul adecvat al infecţiei; se asociază frecvent cu o anomalie structurală a tractului urinar sau cu litiază.
- ***reinfecţie***: caracterizată de episoade succesive de infecţie urinară simptomatică, alternate de episoade asimptomatice. Episoadele infecţioase sunt determinate de specii sau serotipuri bacteriene diferite şi reflectă un defect în mecanismele de apărare locală.
- ***persistenţa infecţiei:*** caracterizată de prezenţa bacteriuriei semnificative în timpul tratamentului şi după aceea.

Epidemiologie

ITU predomină la sexul masculin in primul trimestru de viaţă (până la 3 luni). La celelalte vârste infecţia urinară predomină la sexul feminin. Studii internaţionale relevă o incidenţă maximă a primului episod de ITU înaltă între 0 şi 2 ani. Incidenţa maximă a primului episod de ITU joasă (fete şi băieţi) este între 2-4 ani. Bacteriuria asimptomatică este mai frecventă la fetele de vârstă şcolară. Infecţia urinară nosocomială apare numai în caz de instrumentare a căilor urinare la copiii cu substrat malformativ. Incidenţa cumulativă este de 2,5% pentru ambele sexe. După Nelson, ITU intervine la 3-5% din fete şi 1% din băieţi, iar Academia Americană de Pediatrie recunoaşte o incidenţă a infecţiei urinare febrile de 6,5% la fete şi 3,3% la băieţi.

Etiologie

Escherichia coli cauzează 75-90 % din ITU la copil. Alte bacterii comune în etiologia ITU sunt Klebsiella pn., Proteus (30% din cistite la băieţi), Staphylococcus saprophyticus (infecţii urinare la adolescenţii de ambele sexe şi la nou născut). În perioada neonatală, în special la prematur, infecţiile urinare au determinare sangvină, aspect septicemic şi etiologie dominată de E. coli, Salmonella, Enterobacter, Klebsiella. La pacienţii cu malformaţii reno-urinare sau anomalii funcţionale ale tractului urinar pot apărea infecţii urinare cauzate de bacterii cu virulenţă scăzută în condiţii normale (Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus aureus sau epidermis, Hemophilus influenzae, sterptococi de grup B, adenovirusuri). Cistitele acute pot fi determinate de adenovirusuri, în special la şcolari de sex masculin, manifestându-se prin febră, disurie importantă, hematurie terminală.

Uretrite izolate, manifestate doar prin disurie, apar la adolescenţi, generate de microorganisme precum Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorheae, Ureoplasma urealyticum, sau Herpes simplex virus.

La polispitalizaţi apar infecţii nosocominale, în etologia cărora intră germeni rezistenţi la antibiotice. Infecţiile nosocominale apar în condiţiile de modificare a florei intestinale,

cateterizare urinară, anomalii structurale şi funcţionale asociate. În etiologie sunt implicaţi germeni precum Serrattia marcescens, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa. E. coli determină doar 47 % din ITU nosocominale.

Patogenie

Patogenia ITU la copil este complexă, implicând interacţiunea dintre factorii prezenţi la gazdă şi microorganismele invadate.

1. Calea de infecţie:

a) Hematogenă (descendentă)

- frecventă la vârsta de nou născut

- posibilă la copilul mare când sunt implicate microorganisme virulente: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, bacil Koch.

b) Ascendentă (colonizare retrogradă, pornind de la orificiul uretral)

- germenele implicat, cel mai frecvent E.coli, este regăsit în flora colică

- favorizată de substratul malformativ.

2. Factori dependenţi de gazdă:

a) Anomalii anatomice

În mod fiziologic aderenţa germenilor şi proliferarea lor în căile urinare este prevenită de procesul de spălare din timpul micţiunii (mecanism de apărare locală).

Anomaliile structurale ale aparatului urinar pot interfera cu mecanismele de apărare locală crescând riscul de infecţie. 40-50% dintre pacienții cu ITU au malformaţii detectabile radiologic, 30% prezentând RVU.

Anomaliile funcţionale (vezica instabilă, vezica neurogenă) favorizează ascensiunea germenilor și ITU.

Alte malformaţii precum obstrucţia la diferite niveluri ale căilor urinare, diverticuli vezicali, ureterocel, litiaza urinară predispun la stază şi infecţie.

Corpii străini (catetere, sonde) facilitează infecţia.

b) Aderenţa uroepitelială

La pacienţii cu ITU recidivante, fără substrat malformativ, celulele uroepiteliale prezintă o densitate crescută de receptori pe suprafaţa lor ceea ce duce la persistenţa şi proliferarea germenilor. ***Mecanismele de aderenţă*** sunt neclare. Sunt implicate deficitul local de IgA secretor, lizozimul, activitatea fagocitică a uroteliului, uromucoidul. Cunoscut şi sub numele de *proteina Tamm-Horsfall*, uromucoidul este o glicoproteină sintetizată exclusiv de celulele ramului ascendent al ansei Henle şi excretată în urină. Ea realizează un strat de „noroi vezical" cu rol important de barieră mecanică pentru bacterii. La copiii cu recurenţe ITU s-a detectat un nivel scăzut al uromucoidului.

3. Factorii dependenţi de microorganism determină virulenţa microorganismului infectant care, de la un anumit punct critic al multiplicării, este capabil de a ascensiona din regiunea periuretrală.

***Elemente de virulenţă*:**

- membrana externă bacteriană

-endotoxina bacteriană (AgO, structură lipopolizaharidică), responsabilă de reacţia sistemică

- capsula bacteriană alcătuită din lipopolizaharide acide (antigen K).

Aderenţa E.coli la uroepiteliu este esenţială pentru persistenţa în tractul urinar, fenomen mediat de receptori şi proteine membranare (adenozine aflate în apendici filiformi de suprafaţă = pili sau fimbrii). Prezenţa acestora pe suprafaţa E.coli reprezintă un marker de virulenţă bacteriană.

Tablou clinic

Infecţia de tract urinar la copil are un spectru larg de manifestări, mergând de la bacteriuria asimptomatică sau manifestări fruste, de tip iritativ (enurezis, urgenţă micţională), până la tablou clinic de şoc toxico-septic (la nou născut și prematur).

1. Perioada neonatală: prezintă simptome nespecifice, precum: scădere în greutate, vărsături, meteorism, instabilitate termică, frecvent hipotermie, dificultăţi de alimentare, detresă respiratorie, icter prelungit. Se poate complica cu urosepsis, cu hemoculturi pozitive și diseminări secundare, cu insuficienţă multiplă de organ.

2. Perioada de sugar: tablou clinic este nespecific:

- febra de tip septic, refuzul alimentaţiei,
- iritabilitate, vărsături,
- diaree parenterală, meteorism, icter.

3. Copiii preşcolari şi şcolari:

- semne de cistită (disurie, polachiurie, micţiuni imperioase)
- enurezis nocturn sau diurn (recent instalat)
- semne de pielonefrită acută (dureri lombare sau în flancuri, febră, ± hematurie macroscopică).

Insuficienţa renală acută este extrem de rar raportată în asociere cu primul puseu de pielonefrită acută. Dacă apare, trădează un substrat malformativ.

Unele infecţii cu Proteus generează litiază (scindează ureea urinară în amoniu şi CO2, cu alcalinizarea urinii și precipitare a sărurilor, cu formare de calculi).

Diagnostic pozitiv

Obiective:

– confirmarea diagnosticului
– identificarea malformaţiilor
– localizarea sediului infecţiei

A. Analiza urinii

a) Examenul sumar de urină:

Leucocituria / piuria (> 10 leucocite/câmp în sedimentul urinar centrifugat sau > 250 leucocite/mm^3 în urina necentrifugată sugerează infecția urinară).

Atenție la alte situaţii de leucociturie fără ITU:

- deshidratare,
- vaginite,
- iritaţii ureterale, meatale (litiază),
- acidoză tubulară,
- nefrite interstiţiale, GN, boala polichistică renală.

b) Teste screening:

- testul nitriţilor: nitrat-reductaza bacteriană transformă nitraţii urinari în nitriţi. Testul este fals negativ în caz de poliurie sau când bacteriile nu prezintă nitrat-reductază.

- densitatea urinară poate fi scăzută în pielonefrita cronică;

- proteinuria se regăseşte în cantităţi mici;

- hematuria microscopică apare frecvent (uneori şi macroscopică).

c) Urocultura

Metoda de recoltare depinde de vârstă:

❖ la copilul mare, adolescent - din jetul mijlociu, după o prealabilă toaletă locală riguroasă. Este metoda utilizată cel mai frecvent, dar cu cele mai mari şanse de contaminare bacteriană a probei de urină.

❖ la sugari si copii mici - cu recipiente colectoare periferice, după igienizarea riguroasă a zonei perineale şi lipirea recipientului. Are risc mare de contaminare, dată fiind vecinătatea rectului, dar este neinvazivă.

❖ la sugari - colectarea prin cateterizare urinară reprezintă o cale simplă de obţinere a probei de urină necontaminată.

❖ la nou născut şi sugari - prin puncţie suprapubiană, cea mai simplă, rapidă şi sigură metodă de recoltare a urinii.

Criterii de diagnostic microbiologic

- Interpretarea clasică a uroculturii se face după ***criteriile Kass***: *bacteriuria semnificativă - peste 10^5 UFC/ml* în urina obţinută prin metode de colectare periferice

- ***Johnson*** descrie criterii de evaluare mai complexe, cu aplicabilitate practică pentru aprecierea bacteriuriei semnificative :

- bacteriurie peste 10^2 UFC/ml la copii cateterizaţi vezical, sau

- orice cantitate de colonii la specimenele de urină prelevate prin aspirat suprapubian, sau

- peste 10^5UFC/ml la urina recoltată prin metode periferice.

B. Examene sanguine

- Hemoleucograma – anemie inflamatorie, leucocitoză cu polinucleoză în infecţia înaltă;

- Reactanţi de fază acută pozitivi: VSH, Fg, CRP (pozitivi în pielonefrită);

- Retenţia azotată poate apare la sugarul mic şi nou născut cu ITU, ca şi în cazurile care au un substrat malformativ preexistent;

- Hemoculturi pozitive (la nou născuți, sugari, distrofici, imunodeprimați).

Recent s-au descris tehnici imunologice de diagnosticare a implicări renale în infecţia urinară. Dozările β_2 microglobulinei, IL 6, procalcitoninei, proteinei Tamm-Horsfall, complexului de enzime al LDH au un rol în diferenţierea infecţiei înalte de cea joasă şi în stabilirea severităţii leziunilor anatomopatologice din infecţia urinară, cu rol predictiv asupra prognosticului pe termen lung al acesteia.

C. Evaluare imagistică

Scop:

- descoperirea unor malformaţii
- descoperirea de cicatrici renale
- evaluarea funcţiei renale

Se consideră obligatorie evaluarea imagistică la:

- toţi copiii < 5 ani cu infecţie urinară recidivantă,
- nou născuţii cu ITU,
- toţi băieţii cu ITU, indiferent de vârstă,
- toate cazurile de ITU recurentă.

a) Ultrasonografia

- este noninvazivă,
- relevă dimensiunile renale, modificările sistemului pioelocaliceal, litiaza,
- se practică indiferent de starea bolnavului şi RFG.

b) Uretrocistografia retrogradă micţională

- singura metodă (uzuală) de diagnostic al RVU ,
- utilă în diagnosticul valvei de uretră posterioară (de elecţie - endoscopie vezicală prin care se poate practica și rezecția valvei),
- după minim 3 săptămâni de la sterilizarea uroculturii.

c) Urografia intravenoasă (UIV)

- vizualizează dimensiunile renale, cicatricile renale, sistemul pielocaliceal, funcţionalitatea renală, litiaza,
- nu poate fi utilizată în insuficienţa renală.

d) Explorarea radioizotopică

* DTPA – Tc^{99} oferă date despre funcţia renală (nefrograma izotopică);
* DMSA – Tc^{99} evidenţiază cicatricile renale (se leagă de celula epitelială renală, zonele afixatoare fiind cicatrici).

Algoritmul de investigaţii imagistice:

- Ecografia – de primă intenţie
- Examen radioizotopic minim la 10-14 zile de la diagnosticul infecţiei pentru cicatrici acute. La 6 luni se vizualizează cicatricile cronice la DMSA.
- Uretrocistografie după 3-6 săptămâni de la sterilizarea infecţiei.

Tratament

Măsurile terapeutice depind de localizarea infecţiei în tractul urinar şi de vârsta pacientului.

1. **Pielonefrita acută**

- spitalizare obligatorie, mai ales la sugar/copilul mic.
- ***Antibioterapie i.v.***:

I. cefalosporine (generaţia a II-a/III-a):

- CEFAMANDOL 50-150 mg/kg/zi
- CEFTAZIDIME 50-100 mg/kg/zi
- CEFUROXIM 50-100 mg/kg/zi
- CEFTRIAXONĂ 50-100 mg/kg/zi

II. aminoglicozide (Netilmicina) 5 mg/kg/zi. ! Atenţie la toxicitatea renală

Defervescenţa se produce în 48-72 ore. Urocultura de control se efectuează la 48-72ore. După 3-5 zile se poate trece la terapie orală dacă: au dispărut semnele toxice, a survenit ameliorare clinică, germene sensibil la antibiotice orale.

Durata de tratament: *10-14 zile.*

În caz de lipsă de răspuns se poate suspiciona:

- rezistenţa la antibiotic
- obstrucţii de tract urinar
- prezenţa de complicaţii (abces renal).

În caz de asociere malformativă, în special RVU sau infecții recurente, până la efectuarea investigațiilor imagistice se indică tratament profilactic.

2. **<u>ITU joasă (cistita acută)</u>**

Tratament oral:

- ❖ TRIMETOPRIM 5-8 mg/kg/zi
- ❖ AUGMENTIN 40 mg/kg/zi
- ❖ NITROFURANTOIN 5-7 mg/kg/zi
- ❖ CHINOLONE LA ADOLESCENȚI

Se efectuează uroculturi de control la 48 ore.

Durata tratamentului: *<u>5-7 zile</u>*.

<u>3. Infecţia urinară la nou născut</u>

Este obligatorie spitalizarea (risc de sepsis).

Antibioterapia se începe pe cale i.v. şi se continuă până la normalizarea datelor sanguine şi urinare. Dozarea antibioticului se face în funcție de vârsta gestațională (la nou născutul prematur) și de rata de filtrare glomerulară raportată la vârstă și talie. După normalizarea clinică se va evalua fondul malformativ.

În absenţa malformaţiilor sau a complicaţiilor se întrerupe ATB după *<u>10-14 zile.</u>*

Prevenirea recurenţelor ITU

Recurenţa se întâlneşte în 40-50% cazuri, chiar în absenţa malformaţiilor. Terapia profilactică se aplică în doze unice, seara la culcare, 1/4 – 1/3 din doza de atac.

* Nitrofurantoin 1-2 mg/kg/zi

* Trimetoprim 2 mg/kg/zi

* Cefalosporine de generația a II-a (Cefaclor 5-10mg/kg/zi)

Terapia profilactică se aplică în:

- ITU recidivante,
- ITU cu substrat malformativ,
- ITU + litiază urinară,
- ITU + vezică neurogenă/instabilă.

Bacteriuria asimptomatică**:** 40-50% cazuri se sterilizează fără tratament. Nu se semnalează alterări ale funcţiilor renale

Regim igieno-dietetic în infecția urinară – adjuvant:

- regim lichidian bogat,
- micţiuni regulate,
- golirea vezicii înainte de culcare,
- combaterea constipaţiei.

VI.2. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ

Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea
Dr. Mihaela Munteanu

Definiție

Afecțiune caracterizată prin inflamația glomerulilor renali, adesea declanșată de un trigger imun. Inflamația și proliferarea locală de țesut glomerular poate determina leziuni ale membranei bazale glomerulare, mezangiului și endoteliului capilar renal, care duc la o scădere a ratei de filtrare glomerulară cu retenție de sodiu și de apa. În cadrul glomerulonefritei acute, pacienții prezintă semne de sindrom nefritic - hematurie, proteinurie, edeme, hipertensiune. Glomerulonefrita poate să apară în cadrul unor afecțiuni renale sau a unor boli sistemice.

Etiologie

- 80% cazuri **– Streptococcul beta hemolitic grup A,**
- bacterii (pneumococi, stafilococi, Mycobacterii, Salmonella, Treponema pallidum, actinobacili),
- virusuri (virus Coxakie B, Echovirus tip 9, virus influenza, virus rujeolic, Cytomegalovirus, virusuri Coxsakie, virus Epstein Barr, virus hepatitic B),
- paraziti (Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum, Schistosoma, Toxoplasma),
- ricketsii, fungi,
- cauze sistemice (granulomatoza Wegener, lupus eritematos sistemic, crioglobulinemia, poliarterita nodoasă, purpura Henoch Schonlein),
- tratamente sistemice cu peniciline, compuși de aur,
- boli glomerulare primare (glomerulonefrita membranoproliferativă, boala Berger, glomerulonefrita mezangială proliferativă pură).

Anatomie Patologică

- Macroscopic: rinichi măriți de volum, palizi, cu coticală ingroșată.
- Microscopie optică: afectare difuză, ghem glomerular mărit de volum, lumenele capilarelor comprimate, proliferare a celuleor glomerulare, dar și inflitrat inflamator (monocite, PMN, eozinofile). MBG nu e ingroșată uniform; uneori proliferare a celulelor capsulei sub formă de semilune; tubi renali normali.
- Microscopie electronică: depozite dense (humps) pe versantul epitelial al MBG.
- Imunoflorescență: depozite fine, granulare, de CIC si C3 (”cer înstelat”).

Patogenie

În urma infecției streptococice se formează complexe imune circulante în exces care se depun pe MBG. Concomitent se produce consum de complement, astfel încât nivelul seric total scade. Leziunile glomerulare caracteristice sunt rezultatul formării și depunerii in situ a unor complexe imune. Ca urmare a prezenței acestor depozite, glomerulii apar edemațiați și prezintă infiltrate cu celule inflamatorii. În glomerulonefrita poststreptococică, triggerii sunt derivate din proteinele streptococice. Scăderea filtrării glomerulare determină oligurie, hematurie, proteinurie prin afectarea filtrului glomerular, activarea sistemului renină-angiotensină - aldosteron cu HTA, activarea ADH cu creșterea volumului circulant, edeme.

Manifestări clinice

Pacientul tipic este băiat (nu obligatoriu!!), cu vârsta între 2 - 14 ani, la care se observă apariția edemelor periorbitale și faciale, după o infecție streptococică.

Evaluarea pacientului trebuie să includă:

- date antropometrice: greutate, talie, SC,
- monitorizarea TA (LA 3 ORE),
- evaluarea sindromului edematos (periferice, ascită, pleurezie),
- evaluarea sistemului cardio-vascular: semne de supraîncărcare volemică (tahicardie, hepatomegalie de stază, reflux hepato-jugular, insuficiență respiratorie),
- măsurarea volumului urinar pe 24 ore, contorizare ingestă / diureză.

1. Perioada de latență: durează1-3 săptămâni de la infecția streptococică faringiană (3-6 săptămâni de la infecția streptococică cutanată) și este asimptomatică.

2. **Perioada de stare**:

- ***edeme*** - periferice până la anasarcă, în funcție de gravitatea leziunilor renale, cantitatea de lichide ingerate și amploarea proteinuriei;
- ***hematurie macroscopică***: la jumătate din pacienți, aspect al urinii de ”spălătură de carne”, care durează până la 4 săptămâni;
- ***HTA***: valoare moderată până la severă, bine tolerată la copii; în 5% cazuri se poate complica cu encefalopatie hipertensivă; uneori se complică cu edem pulmonar acut (dispnee cu ortopnee, raluri subcrepitante care urcă de la bază spre vârf, tuse seacă, insuficiență respiratorie);
- ***oligurie*** (sub 1ml/kg/oră);
- **proteinurie sub 50mg/kg/zi (rang nefritic);**
- semne de boală sistemică: rash malar, artită/artralgii, purpură vasculară, etc.

Investigații de laborator

1. **Explorări urinare**

- volum urinar redus
- densitate urinară crescută > 1020
- osmolaritate sub 700 mOsm/l
- proteinurie sub 50 mg/kg/zi sau sub 2 g/m²/zi (dispare în maxim 6 luni)
- hematuria (cel mai constant semn) – dispare după maxim 1 an (menținerea ei, însoțind proteinuria după 1 an este semn de afectare glomerulară cronică), cu hematii dismorfice (pe specimen de urină proaspătă)
- cilindri hematici (test Addis, sediment urinar).

2. **Explorări serologice**

- explorarea funției renale: uree, creatinină, clearance de creatinină, RFG(formula Schwartz)
- electroliți sangvini: hiperpotasemie, acidoză metabolică
- hemograma: anemie (prin hemodiluție)
- sindrom inflamator: VSH, CRP, fibrinogen

- hipoproteinemie prin hemodiluție, rar ca urmare a pierderilor de tip nefrotic.

3. **Explorări imunologice**

- scăderea complementului seric total, a fracțiilor C_3, C_4, C_5 (normalizare în maxim 8 săptămâni)
- prezența crioglobulinelor de tip III (IgM, IgG)
- determinări specifice unor boli sistemice: AAN, Ac ADN ds, pANCA, cANCA,etc.

4. **Explorări bacteriologice**

- ASLO, Ac anti DNA-za B, Ac antihialuronidază,
- culturi faringiene sau din leziuni cutanate.

5. **Imagistică**

- radiografie toracică: în cazul pacienților cu tuse cronică, cu sau fără hemoptizie (EPA, granulomatoză Wegener),
- echocardiografie, ECG: evaluarea cordului hipertensiv, punerea în evidență a endocarditei, pericarditei, tulburări de ritm,
- echografie renală: dimensiuni renale scăzute diagnostichează un proces cronic, manifestat acut,
- CT cranio-cerebral la copii cu status mental alterat, fenomene de HIC, deficite focale instalate în condiții de HTA malignă.

6. **Puncția-biopie renală – indicații:**

- absența infecției înaintea debutului
- GNA intrainfecțioasă
- normocomplementemie
- prezența sindromului nefrotic impur
- azotemie fără alte semne clinice
- vârsta sub 2 ani
- istoric de boli renale
- simptomatologie sistemică (febră prelungită, artralgii/artrită, afectare hepatică, hemtologică, rash)
- oligurie/azotemie peste 2 săptămâni
- HTA peste 3 săptămâni
- C_3 scăzut peste 8 săptămâni
- proteinurie și hematurie peste 6 luni
- hematurie microscopică peste 1 an.

Tratament

1. **Tratament antibiotic**: nu este indicat.

Benzatinpenicilina G se poate recomanda în doză de 100 000 UI/kg/zi, în 4 prize, pentru 10 zile, doar dacă se inițiază precoce, la debutul bolii streptococice. Poate steriliza eventualele focare restante. Nu previne apariția GNA!!

2. Tratament antihipertensiv:

❖ **Encefalopatie HTA**:

- Diazoxid iv bolus, 5 mg/kg/doză
- Nitroprusiat de Na: 0,5 – 8 μg/kg/min, iv
- Furosemid: 1 – 2 mg/kg, iv lent

❖ **HTA severă fără encefalopatie:**

- Minoxidil: 0,1 – 0,2 mg/kg/zi, max 5 mg/24 ore
- Blocante de canale de Ca: 0,25 – 0,5 mg/kg/doză, max 1-2 mg/kg/zi.

Atenție: inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei pot reduce suplimentar filtrarea glomerulară, iar betablocantele pot accentua hiperpotasemia!

❖ **Edem pulmonar acut**: epurare renală.

3. Tratament suportiv se adresează tulburărilor electrolitice, în special hiperpotasemiei:

➢ **K < 6.0 mmol/l**, se sistează medicația care economisește K, restricție alimentară (restricție a fructelor uscate, banane, citrice, fasole, mazăre uscată, legume verzi, cartofi)

➢ **K - 6.0 – 6.5 mmol/l**:

- hidratare
- bolus lent de Ca gluconic 10%, 0,5ml/kg, monitorizare ECG
- piv cu SG 10 – 30% 1ml/kg (tamponată cu insulina rapidă 1U/5g glucoză)
- Kayexalate 1g/kgc/po în Sorbitol 70%, 2ml/kg
- dacă RA < 18 mmol/l – bicarbonate de Na 8,4%, 2mEq/kg/zi, în 4 prize
- repetă K după 6 ore.

➢ **K>6.5 mmol/l:**

- monitorizare ECG continuă
- nebulizare cu Salbutamol
- hemodializă de urgență.

4. Regim igieno-dietetic:

- cântărire zilnică, măsurare la 3 ore a TA;
- la oligo-anurie sub 0,5ml/kg/oră – restricție de lichide (diureza + 400 ml);
- restricție de sare, restricție proteică în caz de azotemie.

5. Hemodializă/hemofiltrare/dializă peritoneală

- insuficiență cardiacă, edem pulmonar acut;
- encefalopatie hipertensivă refractară la terapie;
- hiperpotasemie severă, convulsii rebele la terapie;
- gastrită uremică secundară.

VI.3. SINDROM NEFROTIC

Asist. Univ. Dr. Magdalena Stârcea
Dr. Mihaela Munteanu

Definiție

Sindromul nefrotic (SN) este o entitate patogenică manifestată clinic prin edeme, iar biologic prin proteinurie > 50mg/kg/zi in urina din 24 ore, hipoalbuminemie sub 30g/l, dislipidemie si hipercolesterolemie. După ghidul de diagnostic KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes), sindromul nefrotic este entitate clinico-patogenică care asociază edeme, raport proteine urinare/creatinină urinară ≥ 2000 mg/g, proteinurie ≥ 300 mg/dL, sau 3+ pe dipstick urinar și hipoalbuminemie ≤ 2.5 mg/L.

Epidemiologie

În 90% din cazuri sindromul nefrotic este idiopatic, primitiv, afectând copiii cu vârsta între 2 – 10 ani. Afectează cu precădere sexul masculin (dar nu exclusiv!). Este de 15 ori mai frecvent la copil decât la adult. Incidența este de 2-7 cazuri la 100 000 copii mai mici de 16 ani. La rasa neagră și populația hispanică incidența sindromului nefrotic corticorezistent pare să fie mai mare ca la restul populației. De asemenea populația asiatică este de 6 ori mai afectată decât cea europeană (după The Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO). Sindromul nefrotic congenital are o incidență crescută (1/10000 – 1/5000 nașteri) în populația finlandeză.

Clasificare

- **Sindrom nefrotic primitiv:**
  - cu leziuni minime (79% cazuri);
  - glomerulonefrite cronice: glomeruloscleroză segmentală și focală (GSFS), glomerulonefrită membranoasă, glomerulonefrită membranoproliferativă (cu depuneri de IgM, IgG, IgA, complement);
  - sindrom nefrotic congenital primitiv (tip Finnish, Denys-Drash, Frasier, Schimke) sau secundar infecțiilor/intoxicațiilor materno-fetale sau bolilor sistemice ale mamei (LES, amiloidoză).
- **Sindrom nefrotic secundar:**
  - boli sistemice: LES, purpura Henoch-Schonlein, siclemie, hepatite B/C, sifilis, malarie, varicelă, SIDA, diabet zaharat, amiloidoză, infecții de șunt ventriculo-peritoneal, endocardită subacută, tiroidită Hashimoto;
  - boli metabolice: diabet zaharat;
  - malignități: limfoame, neuroblastom, carcinoame (rare la copii);
  - boli ereditare: Alport;
  - medicamente: săruri de aur, D-penicilamină, mercur, AINS (diclofenac, etc), IECA (catopril, etc);
  - venin de șarpe, droguri injectabile (heroină), intoxicații cu hidrocarburi aromatice volatile, vaccinuri.

Etiologie

Etiologia este neclară, fiind implicați atât factori genetici cât și imunologici, fără a putea fi demonstrat exact rolul acestora.

***Factorii genetici*:** demonstrați de apariția în familii a SN. S-au identificat gene aparținând sistemului HLA-DR7 și HLA-DQW2 la copiii cu sindrom nefrotic. Mutații ale podocinei, o proteină membranară codificată de gena NPHS2, au fost identificate la cazuri de sindrom nefrotic corticorezistent cu transmitere autosomal recesivă, dar și la cazuri sporadice. Sindrom nefrotic cu GSFS a fost raportat la pacienţi cu citopatii mitocondriale, în sindromul Galloway-Mowat (sindrom nefrotic, microcefalie, hernie hiatală) şi în sindromul Schimke (sindrom nefrotic, imunodeficiență primară pe linia limfocitelor T, displazie spondiloepifizară).

Factorii imunologici: demonstrați de creșterea expresiei receptorilor IL2 la pacienții cu recădere de sindrom nefrotic și absența expresiei acestor receptori în remisiune.

Fiziopatologie

Modificarea esențială este creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare, care determină pierderea de proteine pe cale urinară (albumină, imunoglobuline, factori de coagulare, proteine de transport de iod, fier, vitamina D, etc).

Proteinuria apare legată de modificarea încărcării electrostatice a membranei bazale glomerulare, reducerea conținutului de acid sialic, neutralizarea heparan-sulfatului din structura membranară. Proteinuria este variabilă în timpul zilei, în medie peste 40mg/m^2/oră.

Hipoalbuminemia apare secundar pierderilor renale, catabolismului crescut, scăderii sintezei și pierderilor digestive (prin edem al mucoasei).

Edemul, principalul semn clinic din sindromul nefrotic, este cauzat de scăderea presiunii coloid-osmotice care determină extravazarea apei în interstițiu, cu contractarea spațiului intravascular și hipoperfuzie renală. Secundar se stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu retenție de Na și apă (sub acțiunea ADH).

Secundar hipoalbuminemiei apare dislipidemie cu hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie prin creștera sintezei hepatice.

O complicație importantă în SN este tromboza. Două mecanisme sunt implicate în etiologia trombozei: scăderea factorilor antitrombotici (pierderi urinare de antitrombină III, proteină S și C) și creșterea nivelului de factori protrombotici (trombocitoză, creșterea adezivității și agregării plachetare, creșterea nivelului seric al factorilor V, VIII, von Willebrand, fibrinogen, etc).

Anatomie patologică

Pentru sindromul nefrotic primitiv, pur, cu leziuni minime (nefroză lipoidică) se remarcă în:

- microscopie optică: absenţa oricărui semn de inflamaţie glomerulară sau interstiţială;
- imunfluorescenţă: negativă;
- microscopie electronică: fuziunea pedicelelor, a proceselor pediculate, fără depozite electronodense.

În funcție de etiologia sindromului nefrotic secundar, leziunile sunt tipice în microscopie optică/electronică și însoțite de depozite de imunoglobuline, complement sau fibrinogen la imunfluorescență.

Diagnosticul sindromului nefrotic

Anamneza

- *antecedente heredo-coletarale:* sindrom nefrotic sau nefropatii familiale,
-*antecedente personale:* infecții virale, bacteriene, parazitare, vaccinări .

Examenul clinic

Măsurători**:** greutatea, talia, temperatura, TA, ingesta, diureza.

❖ ***Debut****:* insidios, cu paloare, inapetență, edeme (palpebrale, labii, scrot), oligurie și tulburări digestive, tahicardie, dureri abdominale, uneori febră.

❖ ***Perioada de stare****:*

- ***edemele*** domină tabloul clinic, de la edeme localizate, la edeme generalizate, însoțite de ascită, epanșament pleural.
- debitul urinar scade sub 1ml/kg/oră (oligurie). Funcția renală este conservată în general.
- TA este de obicei normală, deși se pot constata creșteri moderate ale valorilor tensionale în primele zile ale SN.
- hepatomegalie moderată, ficatul de consistență moale.
- se pot asocia: diaree, vărsături și dureri abdominale determinate de asocierea edemului parietal intestinal, care pot fi de la intensitate mică la violente, mimând abdomenul acut chirurgical.
- tulburări respiratorii ce apar în caz de pleurezii masive, asocierea infecțiilor, asecensionarea diafragmului prin ascită masivă.
- rar febră și tablou clinic de sepsis cu punct de plecare peritoneal/respirator/urinar.
- erupții cutanate specifice bolilor sistemice manifestate cu SN secundar.
- modificări de comportament, anxietate.

Bilanțul biologic

Urmărește confirmarea diagnosticului de SN, stabilirea severității bolii și a tipului de SN (primitiv pur/impur, secundar);

❖ ***Hemograma:*** anemie moderată (cu aspect inflamator, dar și carențial, prin pierderea proteinelor transportoare de Fe), trombocitoză, leucocitoză (cu polinucleoză sau limfocitoză în caz de infecții asociate);

❖ ***Sindrom inflamator:*** VSH, CRP, Fibrinogen

❖ ***Proteine totale, electroforeză:*** scăderea dramatică a albuminelor serice sub 25g/l, scăderea nivelului IgG și IgA, creșterea IgM;

❖ **P*rofil lipidic:*** colesterol, trigliceride, lipide totale, lipidogramă;

❖ ***Funția renală:*** uree, creatinină, clearance creatinină;

❖ ***Sumar/bandeletă urinară****:* pune în evidență proteinuria nefrotică;

❖ ***Urocultura:*** în caz de febră, simptome urinare, leucociturie, nitriți;

❖ ***Urina din 24 ore****:* rang nefritic – peste 50 mg/kg/zi;

❖ ***Raportul proteine urinare/creatinină urinară:*** peste 2000 g/g;

❖ ***Determinări imunologice pentru excluderea SN secundar:*** AgHbs, Ac VHC, HIV, RBW;

❖ ***In caz de asociere a hematuriei*****:** test Addis, raport Ca/creatinină, morfologia hematiilor – excluderea SN impur, hipercalciurie, GNC;

❖ ***In cazul asocierii semnelor de boală sistemică sau în cazul debutului SN la varstă mare, eventual cu aspect de SN impur:*** AAN, celule lupice, FR, ADNdc, complement (C_3, C_4);

❖ ***Echografia abdominală:*** pune în evidență ascita, hepatomegalia, eventuale procese tumorale manifestate cu SN secundar (limfoame), permeabilitatea venelor renale și sistemului cav (dacă se folosește sonda Doppler);

❖ ***Radiografie toracică și IDR cu 10 UPPD:*** în suspiciunea de tuberculoză;

❖ ***Echocardiografie:*** în caz de HTA persistentă, tulburări de ritm, semne de insuficiență cardiacă congestivă sau hipodiastolică (pericardită masivă);

❖ ***În suspiciunea de complicații trombo-embolice****:* D-dimeri, antitrombina III, proteina S, proteina C, fibrinogen;

❖ ***Scintigrafia pulmonară de perfuzie:*** pune în evidență tromboembolismul pulmonar;

❖ ***Culturi:*** hemocultură, urocultură, secreție otică, aspirat hipofaringian în caz de asociere a infecțiilor atât la debut cât și în evoluție;

❖ ***DEXA, examen endocrinologic si ortopedic*** după terapia îndelungată cu cortizon pentru evaluarea osteoporozei secundare.

Puncția-biopsie renală are următoarele indicații:

Înaintea inițierii terapiei:

a. indicații majore:

- debut sub vârsta de 6 luni
- hematurie macroscopică inițială în lipsa infecției
- HTA + hematurie microscopică persistentă + complement scăzut

b. indicații relative:

- debut între 6-12 luni
- HTA + hematurie persistentă
- insuficiență renală neatribuită hipovolemiei

După terapie:

- corticorezistență
- recăderi frecvente

Diagnostic diferențial

1. Boli extrarenale asociate cu edem:

- edem angioneurotic
- malnutriţie protein-calorică
- boli hepatice cronice
- boli endocrine
- insuficienţa cardiacă

2. Glomerulonefrite cronice manifestate cu SN:

- glomeruloscleroză segmentală și focală - hematurie macroscopică +/- HTA și glicozurie → PBR
- SN congenital: vârsta < 6 luni → PBR
- glomerulonefrită rapid progresivă: hematurie, hipocomplementemie – PBR.

3. SN secundar

- nefrită cu IgA, hepatite, malarie, limfoame, SIDA, amiloidoză, sifilis,
- SN asociat medicaţiei: antiiflamatorii, D penicilamină, săruri de Au, heroină,
- SN asociat toxinelor, alergenilor

Complicații

Trombozele complică evoluția în10% din SN congenitale și până la 25 % din SN primitive.

Riscul de tromboză crește cu vârsta, fiind mai mare la adolescenți decât la copii mici. De asemenea este mai mare la copii cu SN secundar LES sau altor boli sistemice. În medie complicația apare în primele 3 luni de la debutul bolii. Cele mai frecvente tromboze sunt cele venoase, în teritoriul venelor renale, venei cave inferioare și tromboembolismul pulmonar. Tromboze în teritoriul venos cerebral sunt rare, ca și trombozele arteriale (artere axilare, mezenterice, subclavie, foarte rar coronare).

Peritonita primitivă apare la 2-6% din copii, determinată cel mai frecvent de Streptococcus pneumoniae, Stafilococcus aureus, Escherichia coli.

Infecțiile (celulite, infecții virale, meningite, infecții ORL, etc) au o incidență crescută, atât la debut, cât și în cursul terapiei imunosupresive (cortizon sau alte imunosupresive). Sunt atribuite nivelului scăzut de IgG, pierderilor urinare de factor B (implicat în opsonizarea bacteriilor capsulate prin activarea căii alterne a complementului), modificării funcțiilor limfocitelor T și imunosupresiei indusă de terapie.

Insuficiența renală acută apare rar (0,8 – 1% din SN la debut), datorându-se unei glomerulonefrite rapid progresive, trombozei de venă renală, nefritei interstițiale acute (indusă de terapia cu antibiotice sau AINS, diuretice), necrozei tubulare acute (indusă de sepsis sau hipovolemia severă).

Tratament

Obiective:

1. Obținerea remisiunii complete
2. Prevenirea recăderilor
3. Tratamentul complicațiilor acute sau a celor legate de medicația de lungă durată
4. Asigurarea calității vieții pacientului

I. Managementul pacientului edematos

- **Repausul la pat –** nu este necesar decât în edemele generalizate, importante;
- **Dieta:** desodată, normoproteică, normocalorică, hipolipidică, hipoglucidică, impusă de dislipidemia asociată și de terapia cortizonică. În faza oligurică este necesară restricția de lichide (ingesta = diureza + 400ml).
- **Terapia diuretică:** nu se recomandă decât în cure scurte, la pacientul care are diureză păstrată (în caz de hipovolemie poate precipita nefrita interstitială acută sau necroza tubulară acută). În general se utilizează diuretice de ansă (Furosemid) 1-2mg/kg/doză, după infuzia de albumină/plasmă. Spironolactona se poate asocia pentru efectul de economisire al potasiului, la terapia cu diuretice de ansă.
- **Hipovolemia severă**, care asociază HTA și tahicardie poate fi ameliorată după perfuzie cu albumină umană 1g/kg (5 ml/kg din soluția de 20%), în perfuzie lentă, direct iv, sau diluată cu SG 5%, sub controlul TA. Un nivel seric scăzut de albumină nu reprezintă indicație de administrare!!!

❖ **Imunizări**: cele cu virus viu atenuat sunt contraindicate în timpul terapiei cortizonice și minim 6 luni după aceasta.

II. Terapia specifică

1. SN primitiv:

Prednison oral, tb de 5 mg

- o lună de coticoterapie de atac: zilnic 60 mg/m^2/zi (sau 2 mg/kg/zi), max 60mg/zi
- o lună aceiași doză administrată discontinuu (o zi da și o zi nu)
- 2 luni – scăderea treptată a dozelor, cu 10 mg/săpt, până la 0,25 mg/kg, până la acoperirea celor 4 luni de terapie.

După *ISKDC* (International Study of Kidney Disease in Children):

Regim clasic: Prednison

- 60 mg/m^2/zi (maximum 60 mg/zi) 4 săptămâni
- 40 mg/m^2/la 2 zile, 4 săptămâni.

Regim prelungit inițial: Prednison

- 60 mg/m^2/zi (maximum 60 mg/zi), 4 săptămâni
- 40 mg/m^2 la 48 ore, 4 săptămâni
- Reducere cu 25% lunar pentru următoarele 4 luni, administrat la 2 zile.

Terapia cu Prednison trebuie să beneficieze de adjuvante necesare contracarării efectelor adverse:

- protector gastric (protector de mucoasă sau inhibitor de pompă de protoni),
- calciu și vitamina D pentru combatera osteoporozei,
- KCl,
- antiagregante plachetare – în situații de trombocitoza importantă.

În funcție de răspunsul inițial la terapie se descriu mai multe forme evolutive:

- Responder inițial: remisiune după 4 săptămâni de terapie;
- Recăderi rare: o recădere în primele 6 luni de la prima remisiune;
- Recăderi frecvente: 2 sau mai multe recăderi în primele 6 luni de la prima remisiune;
- Corticodependent: recădere la sfârșitul atacului sau debutul terapiei discontinue;
- Corticorezistent inițial: lipsa de răspuns în primele 4 săptămâni de la debut;
- Corticorezistent secundar: responder inițial care nu mai răspunde ulterior la terapie, după prima recădere;
- Nonresponder: lipsa oricărui răspuns la terapie;
- Remisiune: eliminarea de proteine urinare sub 4mg/m^2/oră, sau urme 3 zile consecutiv.

2. Terapia recăderilor spațiate: Prednison 60 mg/m^2/zi, până la remisiune, apoi reducere la 40 mg/m^2/48 ore, 4 săptămâni. S-a dovedit că prelungirea corticoterapiei în momentul recăderilor nu crește durata remisiunii. De asemenea, există proteinurie indusă de infecții care, izolată, nu trebuie tratată ca recădere, existând posibilitatea dispariției spontane după vindecarea bolii acute.

3. Terapia recăderilor frecvente: inducerea remisiunii cu schema clasică și prelungirea corticoterapiei 18 luni. Se poate asocia un imunomodulator în timpul reducerii dozelor, sau al doilea imunosupresiv.

4. Terapia sindromului nefrotic corticodependent

SN corticodependent apare la aproximativ 24% din copii cu sindrom nefrotic după datele ISKDC. Studii randomizate efectuate în Europa si SUA au demonstrat eficacitatea Deflazacortului în comparație cu Prednisonul în aceste entități de SN. Medicamentul nu este însă disponibil în multe state europene și în Statele unite, motiv pentru care nu s-a constituit în recomandare în ghidurile KDIGO și ISKDC. Terapia cu Ciclofosfamidă orală în doză de 2 – 3 mg/kg/zi pentru 8 – 12 săptămâni induce remisiunea SN corticodependent, aceasta menținându-se la 40% copii la 2 ani și la 24% la 5 ani. Precauții:

- se reduce doza la 50% dacă neutrofilele sunt între 1500 – 1000/mmc;
- se sistează terapia dacă neutrofilele scad sub 1000/mmc. Citotoxicitatea importantă (neutropenie, cistită hemoragică, toxicitate gonadică, rar malignități secundare) limitează utilizarea ciclofosfamidei, fiind considerată terapie de linia a treia în SN corticodependent.

Ca indicații generale în SN corticodependent putem utiliza ca terapie de linie a doua:

- pulsterapie cu MTP, în absența efectelor secundare severe ale glucocorticoizilor;
- Cyclosporină A 3 – 5 mg/kg/zi, în 2 prize, maxim 3 ani;
- Tacrolimus 0.05 - 0.1 mg/kg/zi, în 2 prize;
- Mycofenolate de mofetil 24 - 36 mg/kg/zi sau 1200 mg/m^2 /zi divizat în 2 prize, maxim 3 ani.

Urmărirea terapiei cu Cyclosporină se face prin dozarea nivelului seric, inițial la 2 săptămâni de la inițierea terapiei, nivelul optim fiind de 50 – 100 nmol/l, inițial. Ulterior dozarea se face lunar pentru alte 3 - 6 luni. Când nivelul seric optim este stabilit, dozarea ciclosporinemiei se poate face la 3 luni. La fiecare control se apreciază funcția renală, raportul proteine urinare/creatinină urinară și, de asemenea TA pentru a pune în evidență precoce efectele adverse ale terapiei.

În timpul terapiei cu Cyclosporină A se contraindică consumul de grapefruit și administrarea de macrolide care pot interfera cu metabolismul hepatic al medicației, ducând la scăderea nivelului seric eficace.

Terapia cu micofenolat de mofetil are efecte secundare mai rare, în general inducând diaree, supresie medulară cu leucopenie. Introducerea treptată a terapiei poate controla fenomenele digestive.

Terapia de linia a doua este limitată de costurile mari ale medicației imunosupresive pe care trebuie să le susțină familia, nefiind incluse pe program național pentru pacienții cu SN și, de asemenea, de imposibilitatea dozării nivelului seric de Ciclosporină și Tacrolimus fără de care terapia nu se poate conduce.

5. Terapia sindromului nefrotic corticorezistent

SN corticorezistent beneficiază de biopsie renală necesară încadrării diagnostice. Regimurile terapeutice trebuie individualizate ulterior după rezultatul histologic. Pacienții beneficiază de terapie suportivă asociată terapiei imunosupresoare. Corticorezistența implică riscul apariției complicațiilor sindromului nefrotic precum și cel al evoluției spre stadiul final de

boală renală cronică. Scopul terapiei este obținerea remisiunii și prezervarea funcției renale. Trei mari categorii de tratamente sunt disponibile pentru sindromul nefrotic corticorezistent:

- **Terapia imunosupresivă** include pulsterapie cu MTP, inhibitori de calcineurină, Mycofenolat de mofetil, agenți alkilanți.

Protocolul KDIGO recomandă:

- terapie cu inhibitori de calcineurină (CyA, Tacrolimus) dacă se obține remisune completă;
- prelungirea terapiei cu inhibitori de calcineurină până la 12 luni, dacă la 6 luni remisiunea era parțială;
- terapia imunospresoare de linia a doua se poate asocia cu doze mici de prednison (0,25 mg/kg/zi);
- în absența remisunii la un an se indică terapie cu Mycophenolat de mofetil sau pulsterapie cu MTP, sau combinații ale celor două imunosupresive;
- nu se recomandă terapia cu CTX în SN corticorezistent;
-în cazul recăderii după remisune completă terapia se reia utilizând corticosteroizi oral sau schema utilizată anterior sub care s-a obținut remisunea. În cazul efectelor adverse serioase se poate utiliza un alt imunosupresiv pentru obținerea remisunii.

Dozele și precautiile terapiei imunosupresive sunt similare cu cele recomandate pentru sindromul nefrotic corticodependent.

- **Terapia imunostimulatoare** include levamisolul în doză de 2,5 mg/kg, max 150 mg/zi. Eficiența terapiei se stabilește după maxim 4 săptămâni. În cazul succesului se continuă până la 3 ani. Efectele adverse includ tulburări gastrointestinale, rash cutanat și neutropenie severă (care poate impune oprirea terapiei).
- **Terapia suportivă** include terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, ai receptorilor de angiotensină (sartani) și vitamina E.

III. Managementul complicațiilor

1. **HTA**: normal TA trebuie să se încadreze sub percentilul 90 pentru vârstă și T. 51% din pacienții cu SN dezvoltă HTA care se remite după remisiunea SN.

Recomandări:

- dietă hiposodată,
- exerciții fizice,
- scădere ponderală dacă se asociază obezitatea,
- prima linie de terapie este constituită din inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și ai receptorilor de angiotensină.

2. Obezitatea și creșterea staturală

- monitorizarea IMC și a creșterii liniare,
- stimularea practicării sportului pentru controlul greutății,
- diminuarea dozelor de glucocorticoizi/ schimbarea medicatiei când se constată agravarea obezității și stagnarea creșterii staturale.

3. Dislipidemia

- dietă cu conținut scăzut de grăsimi <30% din caloriile zilnice (saturate <10%),
- hipolipemiante din clasa statinelor dacă LDL colesterolul se menține > 160mg/dl.

4. Infecțiile sunt o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la copilul cu sindrom nefrotic. Streptococul pneumoniae este principala bacterie implicată în geneza peritonitei primitive la pacientul cu SN. În acest sens se recomandă vaccinare antipneumococică la toți copii cu SN. Profilaxia infecției cu virusul varicelo-zosterian este necesară de asemenea la acești copii. În cazul pacienților cu varicelă la debut se indică terapie cu Aciclovir. Imunizarea se repetă la fiecare 5 ani. Vaccinurile cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate în timpul terapiei cu glucocorticoizi și minim 3 luni după aceasta.

5. Tromboembolism

Până la 25% din copii cu SN pot dezvolta complicații tromboembolice. Riscul pare să fie mai mare la pacienții cu SN corticorezistent față de cei cu SN corticosensibil. Terapia specifică cuprinde heparina, heparina cu greutate moleculară mică și anticoagulante orale. Terapia fibrinolitică poate fi accesată, dar complicațiile pot fi mai mari ca beneficiile. În timpul terapiei anticoagulante se încurajează mișcarea și se contraindică repausul îndelungat.

IV. Terapia sindromului nefrotic nonresponsiv

- Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei au efect de reducere a proteinuriei prin vasoconstricția arteriolei aferente. Nu se recomandă de primă intenție în terapia sindromului nefrotic. Se recomandă ca adjuvant al terapiei specifice, sau în caz de eșec al acesteia (SN corticorezistente, refractare la terapia cortizonică și cu alte imunosupresive). Se pot asocia cu sartani. La pacientul normotensiv nu determină scăderea TA!!
- Terapia cu ulei de pește sau hipolipemiante din clasa statinelor este de asemenea utilizată în eșecul terapiei patogenice și urmărește contracararea efectelor dislipidemiei asupra sistemului cadio-vascular. Statinele se folosesc cu precauție, sub monitorizarea enzimelor hepatice și musculare (TGP,TGO, CPK).

Evoluția în cazul SN cu leziuni minime:

-1/3 pacienți au un singur episod;

-1/3 pacienți prezintă recăderi ocazionale;

-1/3 pacienți devin corticodependenţi.

Corticoterapia scurtează durata puseelor evolutive. Studiile de pînă acum nu indică, însă, dacă tratamentul influenţează evoluţia unor cazuri spre IRC .

Prognostic

- SN cu leziuni minime: în general prognostic favorabil;
- SN cu leziuni histologice: depinde de forma anatomopatologică, de etiologie, de răspunsul terapeutic;
- SN secundar:

*prognostic bun: SN alergice, toxice, medicamentoase,

*prognostic nefavorabil: boli sistemice.

VI.4. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Asist. Univ. Dr. Codruța Iliescu Halițchi

Definiție

Insuficienţa renală acută (IRA) reprezintă pierderea brutală și potențial reversibilă a funcției renale, cu incapacitatea temporară a rinichiului de a menține biochimia și echilibrul hidro-electrolitic normal al organismului și care se însoțește în mod obișnuit de oligurie (excreția de urină < 0,5 ml/kg/h la sugar și la copil sau < 1 ml/kg/h la nou-născut).

Definiția actuală a IRA se bazează pe clasificarea RIFFLE propusă de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) care se bazează pe creatinina serică și pe diureză și reflectă gradele diferite de severitate ale disfuncției renale (tabel 6.1).

Identificarea precoce a IRA este utilă în prevenirea progresiei leziunii renale spre ESRD.

Tabel 6.1. Criteriile RIFFLE

DISFUNCȚIA RENALĂ	VALOAREA CREATININEI SERICE	DIUREZA	DURATA DISFUNCȚIEI RENALE
RISC	Cr serică = 1,5 x val normală	< 0,5 ml/kg/ora	6 ore consecutive
LEZIUNE RENALA	Cr serică = 2 x val normală	< 0,5 ml/kg/ora	12 ore consecutive
INSUFICIENȚA RENALA	Cr serică = 3 x val normală	<0,3 ml/kg/ora	24 h consecutive
PIERDEREA FUNCȚIEI RENALE	Cr serică > 3 x val normală	ANURIE	dializă 4 săptămâni consecutiv
ESRD	Cr serică > 3 x val normală		dializă 3 luni consecutiv

Clasificarea IRA :

1. IRA primară= atunci când leziunea renală se datorează unei afecțiuni renale (SHU, glomerulonefrită).

2. IRA secundară=când leziunea renală este generată de o afecțiune sistemică (sepsisul, șocul, medicamente nefrotoxice, leziunile renale ischemice în transplantul de măduvă sau de organe solide, chirurgia cardiacă).

Cauzele IRA sunt prezentate în tabelul 6.2.

Fiziopatologie

Leziunea acută renală (acute kidney injury) determină vasoconstricție arteriolară renală, descuamarea celulelor tubulare renale cu formarea de cilindri celulari care determină obstrucție intraluminală tubulară și creșterea retropresiunii de filtrare glomerulară. Neutrofilele aderă la endoteliul ischemic și eliberează mediatorii inflamației. IRA se poate clasifica din punct de vedere fiziopatologic în:

- IRA oligurică;
- IRA non-oligurică, care are un prognostic net mai favorabil decât cele oligurice.

Diferența dintre IRA oligurică și cea non-oligurică constă în intensitatea agresiunii renale, aceasta fiind mai puternică în IRA oligurică. Numeroase studii experimentale efectuate în ultimii ani au demonstrat modificările celulare, moleculare și metabolice care însoțesc pierderea funcțiilor renale, precum și cele care însoțesc recuperarea acestor funcții.

Există 4 faze ale progresiei leziunii renale în cadrul IRA:

Faza I (INIȚIEREA) = apare prin scăderea perfuziei renale și depleția de ATP.

Faza II (EXTENSIA) = leziunile ischemice de reperfuzie pot produce noi leziuni. În această fază apare inflamația și prelungirea efectelor produse de ischemie, precum și agravarea leziunilor inițiale. Tubii proximali se regenerează, dar cei din medulara renală suferă necroză și apoptoză. Severitatea leziunii instalate în această fază va fi proporțională cu prognosticul leziunii.

Faza III (DE MENȚINERE) = necroza și apoptoza persistă în paralel cu inflamația și distugerea celulară.

Tabel 6.2. CLASIFICAREA TRADIȚIONALĂ A IRA

CAUZE PRE-RENALE	CAUZELE RENALE (INTRINSECI)	CAUZE POST-RENALE (OBSTRUCTIVE)
HIPOVOLEMIA : ▪ pierderi gastro-intestinale (vărsături, diaree) ▪ arsurile ▪ pierderile în spațiul 3 (sdr. nefrotic, pancreatita, hiposerinemia, rabdomioliza din crush-syndrome, răspunsul inflamator sistemic SIRS) ▪ diabetul insipid ▪ tubulopatii ▪ hemoragii ▪ febra prelungită **SCĂDEREA DEBITULUI CARDIAC** : ▪ insuficiența cardiacă congestivă ▪ cardiomiopatie ▪ pericardita ▪ tamponada cardiacă **VASODILATAȚIA PERIFERICĂ** : șocul septic **VASOCONSTRICȚIA RENALĂ** :sdr. hepato-renal **ANAFILAXIA**	**ARTERIALE** : embolii, arterite, SHU **VENOASE** : tromboza de vena renală **GLOMERULARE:** glomerulonefrita acută postinfecțioasă, nefrita cronica (lupică, membrano-proliferativă, cu IgA, Henoch-Schonlein, rapid progresivă) **TUBULARE** : necroza tubulara acută , IRA indusă de medicație (AINS, aminoglicozide, acetaminophen, IECA, Cyclosporina A, Acyclovir, citostatice), nefropatia de contrast, sdr. de liză tumorala, nefropatia pigmentară (mioglobinuria, hemoglobinuria) **INTERSTIȚIALE** : nefrita tubulo-interstițială acută **SDR. PULMONARE-RENALE**: sdr. Goodpasture	**OBSTRUCȚIA URETERALĂ** ▪ congenitală : viciul de joncțiune pielo-ureteral, megaureterul obstructiv, ureterocelul ▪ dobândită : calculi, compresiuni extrinseci, chirurgie a ureterului, tumori **OBSTRUCȚIA VEZICALĂ**: calculi, cheaguri de sânge, cateter vezical , vezică neurogenă, tumori vezicale **OBSTRUCȚIA URETRALĂ** : valvă de uretră posterioară, fimoză, strictură uretrală

Faza IV (REFACEREA) = intervin concomitent mecanismele de regenerare, reparare și proliferare a celulelor lezate anterior. Factorii care influențează recuperarea leziunei tubulare sunt:

* **Factorul natriuretic atrial** care îmbunătăţeşte fluxul sanguin renal şi fluxul urinar datorită proprietăţilor sale vasodilatatoare şi presiunii hidraulice crescute în interiorul lumenului tubular, care permite o eliminare a cilindrilor granulari formaţi;
* Regenerarea **ATP**;
* Refacerea moleculelor de adeziune intracelulară **ICAM**;

Proteinele de şoc termic „heat shock proteins"; Factorul de creştere insulin-like 1 (IGF-1).

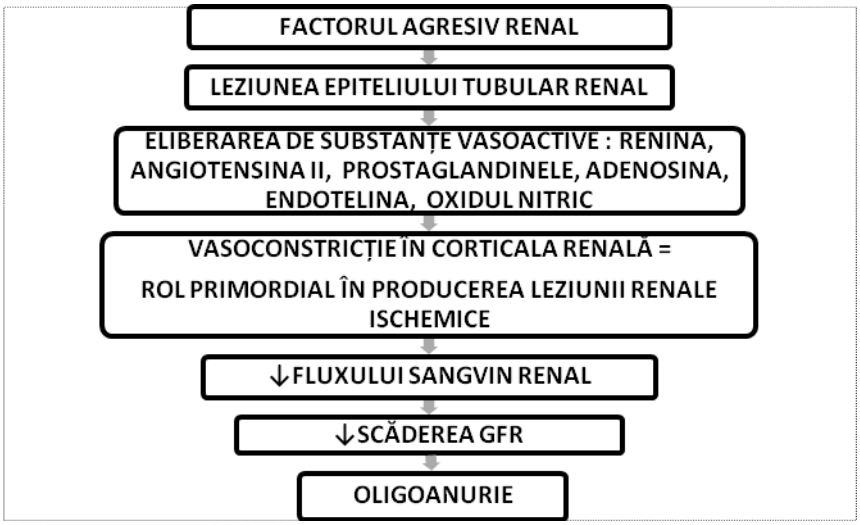


Fig. 6.1. Mecanismele implicate in inițierea leziunii ischemice renale în IRA

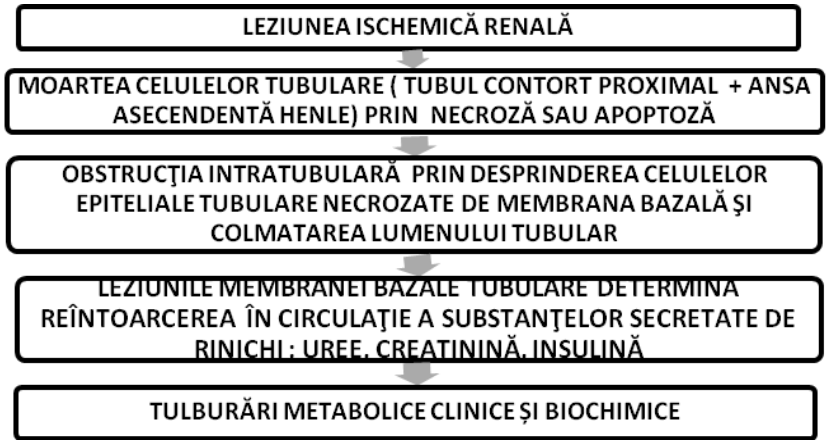


Fig. 6.2 Mecanismele implicate în extensia leziunii ischemice renale

• **Datele anamnestice și obiective care permit orientarea rapidă în IRA** sunt prezentate în tabelul 6.3. :

Tabel 6.3. Orientarea rapidă a diagnosticului în IRA			
IRA PRERENALĂ	IRA RENALĂ	IR ACUTĂ/CRONICĂ	IRA POSTRENALĂ
Diaree şi/sau vărsături	Diaree sangvinolentă (SHU)	Istoric de ITU	Istoric de ITU
Insuficienţa cardiacă	Medicamente nefrotoxice recent administrate : substanţe de contrast, antibiotice, citostatice	Polidipsie şi poliurie	Anomalii ecografice renale depistate antenatal
Asfixia la naştere	Asfixia la naştere	Oligurie	Oligurie
Catetere ombilicale	Impetigo/angină recent	Istoric familial	Calculi
Pierderi acute în greutate	Status convulsivant Semne sistemice asociate (febră, rash, artrită, semne pulmonare): LES, vasculită	Afectarea cronică a stării generale Retardul creşterii Osteodistrofie renală	Vezică/rinichi palpabili Anomalii spinale vizibile

Diagnosticul diferenţial rapid în IRA este important pentru a face distincţia între IRA şi manifestarea acută a unei IRC, astfel încât anamneza şi aspectul ecografic reno-vezical sunt importante deoarece planul de investigaţii şi cel de perfuzie va fi diferit (IRC necesită un plan terapeutic pe termen lung cu asigurarea abordului vascular necesar dializei cronice, iar IRA post-renală impune o evaluare urologică rapidă).

Aprecierea rapida a volemiei în funcţie de semnele clinice, permite abordarea atitudinii de urgenţă (tabel 6.4.):

Tabel 6.4 Aprecierea rapidă a volemiei în IRA		
STAREA DE HIDRATARE	**SEMNE CLINICE**	**TERAPIE DE URGENŢĂ**
DESHIDRATARE	• tahicardie • extremităţi reci • creşterea timpului de recolorare unghială • hipotensiune arterială (semn tardiv) • uscăciunea mucoaselor • globi oculari înfundaţi	• Bolus i.v rapid cu ser fiziologic **10-20 ml/kg î**n **30 minute**, • Aprecierea diurezei • Repetarea administrării
EUVOLEMIE		• p.e.v de 1 h cu ser fiziologic **10-20 ml/kg** • Furosemid **2-4 mg/kg** i.v
SUPRAÎNCĂRCARE DE VOLUM	• tahicardie • ritm de galop • turgescenţa jugularelor • HTA • hepatomegalie	• Furosemid **2-4 mg/kg** i.v • Aprecierea diurezei • Dializă în urgenţă

Manifestări clinice ale IRA

1. Faza oligurică durează aproximativ 3 săptămâni şi se manifestă prin:
   - oligurie / anurie;
   - semnele supraîncărcarii de volum: edemele, dispneea, ortopneea, EPA , HTA, encefalopatie, hemoragii cerebrale.
2. Faza poliurică durează în medie 7-14 zile şi se manifestă prin:
   - poliurie;
   - ureea şi creatinina pot să rămână la valori crescute şi să scadă ulterior;
   - stări de deshidratare sau pierderi electrolitice deoarece tubii nu răspund în această perioadă la stimuli umorali sau nervoşi.
3. Modificări clinice produse de tulburările metabolice.

Hiperpotasemia este consecința afectării tubulare din IRA și poate fi agravată de transfuziile de sânge, aportul de K din perfuzii, administrarea de antibiotice care au în compoziție K (Penicilina potasică), hipercatabolismul intra- infecţios sau din arsuri, hemoliza acută, rabdomioliza. Hiperpotasemia nu are traducere clinic, ci doar ECG, ceea ce impune monitorizarea cardiacă a pacientului cu IRA. O valoare a K seric > 7,5 mEq/l se manifestă prin unde T ascuțite, lărgirea complexului QRS, absența undei P și poate favoriza stopul cardiac prin fibrilație ventriculară, mai ales dacă asociază și hipocalcemie. Hiperpotasemia poate reprezenta prima indicație de inițiere a dializei. Tratamentul hiperpotasemiei se începe la valori ale K > 5,5 mEq/l și constă în:

- administrarea de Salbutamol în nebulizări 2,5 mg (G < 25 kg) şi 5 mg (G >25 KG) , sau i.v 4 µg/kg în bolus de 10 minute;
- administrarea p.e.v de Glucoză 10% 2,5-5 ml/kg/h + Insulină 0,1-0,2 U/kg în bolus;
- Kayexalate 1g/Kgc p.o.+ Lactuloză p.o (2,5 ml < 1 an, 5 ml între 1-5 ani, 10 ml >5 ani);
- Gluconat de calciu 10% 0,5 ml – 1ml/ Kgc în bolus i.v. lent sub monitorizarea ritmului cardiac, o scădere < 20 bătăi/ min. la copilul mare sau < 80 bătăi/ min. la sugar impune oprirea administrării;
- Bicarbonat de Na 8,4% 1-2 ml/ Kgc i.v în 10-30 minute;
- persistenţa valorilor crescute impune inițierea dializei.

Hipocalcemia rezultă din precipitarea complexelor de Ca şi P în condițiile acidozei metabolice și se manifestă clinic prin hiperexcitabilitate neuro-musculară care poate genera convulsii, spasm carpo-pedal. În absenţa semnelor de tetanie se urmărește reducerea fosfaților prin administrarea kelatorilor (Carbonat de calciu 2-3 g/zi). În cazul în care sunt prezente semnele tetaniei se va administra Ca gluconic 10% i.v. lent în doză de 0,5 ml/Kgc, sub monitorizare cardiacă. [1,5]

Hiponatremia rezultă prin pierderile urinare din faza poliurică și se poate manifesta prin letargie, iritabilitate, convulsii. Riscurile sunt reprezentate de edemul sau hemoragia cerebrală. Hiponatremia severă care asociază oligurie este o indicație de dializă. Când Na seric < 120 mEq/l există riscul de producere a edemului cerebral sau a hemoragiei cerebrale. În aceste

condiţii se impune reducerea aportului lichidian şi administrarea de NaCl hipertonă 3% după formula:

(125 - Na real) x G (Kg) x 0,6 = mEq Na Cl

Retenţia azotată se manifestă în principal prin fenomenele de gastrită uremică (greţuri, inapetenţă, vărsături). Copiii cu masa musculară redusă sau cu leziuni hepatice severe nu prezintă valori mari ale retenției azotate, chiar daca GFR este mult scazută.

Acidoza metabolică se traduce clinic prin respiraţia Küssmaul. În cazul acidozei severe (pH < 7,15, RA <18 mEq/l) se va face corecția cu ajutorul formulei:

(18 - RA) x G x 0,5 = mEq NaHCO3

Trebuie corectată în paralel şi hipocalcemia, deoarece corecția acidozei determină scăderea calciului ionizat.

Investigarea paraclinică a IRA

1. Examenul urinii = trebuie făcut rapid prin cateterizarea vezicii urinare, pentru măsurarea diurezei şi pentru obținerea unui eșantion de urină.

Culoarea urinii poate da cateva sugestii etiologice:

- aspectul de "carne spălată" = glomerulonefrita acuta postinfecțioasă;
- urina închisă la culoare, aproape neagră: hemoglobinurie, mioglobinurie;
- culoarea roşie, cu sediment roşu: cristale de uraţi sau de oxalați (sindromul de liză tumorală sau intoxicația cu etilen glicol);
- culoarea pink: porfiria acută;
- urina brună închis: urobilinuria din leziunile hepatice acute;
- piuria: aspectul purulent al urinii în pielonefrite.

Proteinuria

< 1 g/l insuficiența renală prerenală;

> 1g/l insuficiența renală intrinsecă (glomerulonefrite acute sau cronice).

Sedimentul urinar: prezența hematiilor dismorfice sugerează o boală glomerulară, iar hematuria asociată cu piurie se întâlnește în obstrucțiile date de calculi. Eozinofiluria asociind leucocituria sugerează o nefrită interstițială.

Tabel 6.5. Markerii urinari: permit diferențierea IRA prerenală de cea intrinsecă

PARAMETRII URINARI	IRA PRERENALĂ	IRA INTRINSECĂ
DENSITATEA URINARĂ	> 1020	<1020
OSMOLARITATEA PLASMATICĂ	>500 mOsm/l	< 350 mOsm/l
RAPORTUL OSMOLARITATE URINARĂ/OSMOLARITATE PLASMATICĂ	>1,3	< 1,3
FRACȚIA DE EXCREȚIE A Na (FE Na)	< 1%	> 2%
Na URINAR	< 20	> 20

2. Testele biochimice = evaluarea HLG, CRP, ureea, creatinina, TGP, TGO, ionograma, rezerva alcalină, CPK, fracția C3 și C4, CIC, Ac anti-AND dc, Ac ANCA, ASLO, IgA, calciu seric, magneziemia, fosfatemia, glicemia, albuminemia, lipidele totale, colesterolul total.

- Raportul uree (mg/dl)/creatinină (mg/dl) > 20:1= IRA pre-renală;
- Raport uree(mg/dl)/creatinină (mg/dl) între 10:1-15:1 = necroză tubulară acută.

3. Biomarkerii precoce ai IRA = servesc la detectarea semnelor precoce de IRA, predicția severității leziunilor renale și la monitorizarea efectelor terapeutice obținute. [8]

- **Cystatinul C** = nu este influențat de greutate, sex, vârstă și se poate detecta rapid, automat și simplu. O creștere de 50% a acestui biomarker în ser este un predictor pentru IRA, care precede cu 1-2 zile creșterea creatininei serice. Se pare ca Cystatinul C corelează mult mai bine cu GFR decât nivelul creatininei serice și reprezintă un bun predictor pentru inițierea dializei.[10] El nu poate face însă distincția între cauzele IRA.
- **Kidney injury molecule 1 (KIM – 1)** = se regasește în urină după acțiunea leziunii ischemice renale. Ea permite diferențierea leziunii ischemice renale din IRA pre-renală de boala cronică renală (CKD).
- **Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)** = se secretă urinar după instalarea leziunii ischemice renale și precede cu 2-4 zile creșterea creatininei serice. Ea reprezintă un excelent predictor al instalării IRA în SHU. Acest test este deja disponibil în practica medicală, iar specificitatea și sensibilitatea sa în predicția IRA este excelentă.
- **Interleukina 18** = este o citokină regasită în urină după ischemia renală și care este un bun predictor al creșterii creatininei serice, precum și în diferențierea diferitelor cauze ale IRA. Acest test este deja disponibil în practica medicală.

4. Evaluarea imagistică = permite să se facă rapid distincția între bolile acute și cele cronice renale.

Ecografia renală = oferă detalii anatomice excelente (agenezia, mărimea rinichilor, obstrucția, fluxul sangvin renal, litiaza reno-urinară), dar nu și funcționale. Este o explorare utilă în IRA post-renală, dar nu și în cea pre-renală. Măsurarea ecografică a taliei rinichilor poate releva niște rinichi mari (IRA de cauză renală: nefrita interstițială acută, tromboza venei renale, glomerulonefrita post-infecțioasă) sau de talie mică (sugestivi pentru IRC). Creșterea ecogenității renale este întâlnită în IRA. Ecografia Doppler evaluează fluxul sangvin prin artera renală și permite aprecierea afectării vasculare renale (stenoza de arteră renală, tromboza completă de arteră renală, hipoperfuzia renală). Este o metodă facilă care nu impune deplasarea pacientului, este non-invazivă, nu implică iradierea, sedarea sau utilizarea de substanță de contrast și oferă detalii anatomice importante în IRA.

Scintigrafia renală = relevă doar o întârziere în excreția tubulară a radiotrasorului în IRA pre-renală, cât și în cea intrinsecă, fără a putea face distincția dintre ele.

CT-scanner nativ = permite vizualizarea obstrucției ureterale (calcul migrat, obstrucție congenitală, tumoră). Este o metodă iradiantă și care necesită sedarea pacientului pediatric.

Urografia IRM = permite aprecierea morfologiei sistemului colector și a funcției de excreție, fiind utilă în identificarea cauzelor IRA postrenale obstructive. Utilizarea testului cu Furosemid permite vizualizarea evacuării substanței de contrast în căile urinare. Este o metodă neiradiantă și care utilizează un contrast non-nefrotoxic.

Angiografia renală cu substanță de contrast = reprezintă standardul de aur în investigarea vasculopatiei renale, dar ea este înlocuită în IRA de angiografia IRM, deoarece această tehnică nu utilizează substanță de contrast nefrotoxică.

Biopsia renală = reprezintă standardul de aur în diagnosticul cauzei intrinseci a IRA, atunci când cele pre-renale și post-renale au fost excluse. Ea trebuie luată în discuție atunci când există opțiuni terapeutice care să întârzie progresia spre IRC. Biopsia renală prezintă o serie de riscuri: infecția, hemoragia, pierderea rinichiului, obținerea unui fragment impropriu examenului histologic, riscul anestezic.

Indicațiile biopsiei renale sunt:

- Deteriorarea funcției renale în condițiile unei cauze incerte;
- Sdr. nefritic/sdr. nefrotic asociind IRA;
- Glomerulonefrita rapid progresivă;
- IRA la copilul transplantat renal.

Tratamentul IRA

1. NUTRIȚIA ÎN IRA: o nutriție adecvată permite prevenirea hipercatabolismului, controlul hiperpotasemiei și a hiperfosfatemiei și poate întârzia începerea dializei. Restricția de lichide în IRA poate limita asigurarea unei nutriții optime, în timp ce începerea dializei va permite un aport hidric și nutritiv mai bun. Dacă pacientul nu se poate alimenta se va aplica nutriția pe sondă nazo-gastrică sau cea parenterală. În dializa peritoneală trebuie să se asigure un aport crescut de proteină , datorită pierderilor crescute în dializat.

* Ziua 1: trebuie administrate soluții de polimeri de glucoză protein-free + restricția de potasiu și de fosfați.
* Ziua 2: se pot introduce proteinele 0,5 g /kg/zi, dacă ureea este între 30-40 mmol/l. La sugari se vor folosi formule speciale diluate, iar la copii soluții pentru nutriție enterală (Nutrini, Pediasure). Dacă ureea > 40 mmol/l se prelungește încă 24 h restricția proteică.
* Ziua 3: se crește aportul proteic la 1 g/kg/zi, dacă ureea este cuprinsă între 20-30 mmol/l. Se pot asocia și emulsii de lipide pentru a crește aportul caloric.
* Ziua 4: se asigură aportul proteic corespunzător greutății la sugar sau vârstei la copil, dacă ureea < 20 mmol/l.

2. ADMINISTRAREA DE LICHIDE ŞI ELECTROLIŢI: se calculează după formula: diureza zilei precedente + 400 ml/m^2 (pierderile insensibile). Pacienții cu IRA oligurică nu trebuie să primească K până la reluarea diurezei normale și se va face o restricție de Na de 2-3 mEq/kg/zi pentru prevenția HTA și a supraîncărcării de volum. Se impune monitorizarea zilnică a greutății corporale și a ionogramei pentru ca aportul hidro-electrolitic să fie adaptat la noii parametri.

3. ADMINISTRAREA AGENŢILOR INOTROPI POZITIVI: este indicată pentru menținerea sau refacerea perfuziei renale la pacienții care nu răspund favorabil la refacerea volumului circulant.

* **DOPAMINA** în « doze renale » de 0,5-2 mcg/kg/min crește fluxul plasmatic renal și excreția de Na. Numeroase studii au demonstrat însă că administrarea dopaminei în doze renale nu reușește să restabilească diureza normală, astfel încât folosirea ei a fost abandonată în necroza tubulară acută.
* **DOBUTAMINA** determină în schimb o creștere a debitului cardiac, ceea ce va duce la creșterea fluxului sangvin renal.
* **NORADRENALINA** pare să fie cel mai eficient vasopresor la pacienții euvolemici cu hipotensiune, cum sunt cei cu șoc septic, la care reușește să îmbunătățească GFR.

∗ **VASOPRESINA** este eficientă în special în menținerea perfuziei renale la pacienții cu șoc septic care nu răspund la catecolamine.

4. ADMINISTRAREA DIURETICELOR: utilizarea Furosemidului în bolus i.v sau în perfuzie continuă 0,1-0,3 mg/kg/h, în asociere cu diureticele thiazidice reușește să mențină diureza la pacienții care încep să dezvolte anurie.

5. TRATAMENTUL HTA: de obicei HTA în IRA apare prin supraîncărcarea de volum, dar poate fi și datorită vasoconstricției intense din cadrul hipovolemiei.

∗ **FUROSEMIDUL** reprezintă prima linie de tratament;

∗ **LABETALOLUL** în encefalopatia HTA;

∗ **DIALIZA** în cazul non-responsivității la diuretic;

∗ **NIFEDIPINA** 3 mg/kg/zi în HTA persistentă în pofida unei dialize adecvate.

6. AJUSTAREA DOZELOR DE MEDICAMENTE ÎN RAPORT CU GFR

7. TERAPII EXPERIMENTALE

∗ N-ACETILCISTEINA utilizată în prevenția nefropatiei induse de substanțele de contrast și-a demonstrat eficiența.

∗ IGF-1 și tiroxina nu influențează favorabil evoluția IRA.

8. TERAPIA DE SUPLEERE A FUNCȚIEI RENALE = se bazează pe următoarele metode de epurare extra-renală :

a) HEMODIALIZA INTERMITENTĂ: este metoda cea mai eficientă de epurare, care permite o ultrafiltrare adecvată într-un timp scurt, dovedindu-și eficiența în intoxicațiile acute medicamentoase. Are dezavantajul că implică un cateter venos central (plasat pe vena jugulară, subclaviculară sau femurală la copii sau pe vena ombilicală la nou nascut), anticoagularea cu Heparină și antrenează instabilitatea hemodinamică.

b) DIALIZA PERITONEALĂ ACUTĂ: este mai puțin eficientă decât hemodializa, ultrafiltarea realizată fiind variabilă și dependentă de tensiunea arterială. Este însă o tehnică facilă, care nu impune abord vascular, necesită un echipament și un antrenament minim și se poate aplica și la sugar și la copiii mici.

c) HEMOFILTRAREA VENO-VENOASĂ CONTINUĂ: este o metodă de epurare extracorporeală, cu durată de 24 h/zi care reușește o ultrafiltrare eficientă fără producerea unei instabilități hemodinamice, prin utilizarea de volume mici, folosind anticoagularea continuă cu citrați, dar care necesită de asemenea un abord vascular.

Indicațiile dializei sunt:

1) Hiperpotasemia > 6,5 mmol/l;

2) Supraîncărcarea severă de volum cu edem pulmonar acut rezistent la administrarea Furosemidului;

3) Ureea serica > 40 mmol/l (> 30 mmol/l la nou-născut);

4) Acidoza metabolică severă;

5) Hipo/hipernatremia severă;

6) Insuficiența organică multiplă;

7) Anticiparea oliguriei prelungite (SHU).

Prognosticul IRA

Depinde de boala de bază, IRA aparută în cadrul unei suferințe organice multiple caracterizându-se printr-o mortalitate mai mare. Factorii de prognostic nefavorabil sunt :

- Anuria ;
- Supraîncărcarea de volum;
- Necesitatea începerii dializei;
- Necesitatea folosirii medicației vasoactive;
- Vârsta < 1 an;
- IRA survenită în cursul unei spitalizări;
- IRA survenită tardiv la pacientul din unitățile de terapie intensivă.

Recuperarea în IRA este în mare masură dependentă de cauza generatoare, de stările de comorbiditate asociate, precum şi de metodele de supleere a funcției renale utilizate. Copiii care au suferit o pierdere substanțială de nefroni riscă să prezinte o recuperare târzie sau chiar să intre în program de dializă cronică.

Urmărirea pe termen lung este necesară pentru pacienții cu IRA, cu excepția celor cu IRA pre-renală. Se urmărește apariția proteinuriei, a HTA şi a IRC. În primele 12 luni după IRA trebuie monitorizate : GFR, TA şi raportul albumină/creatinină urinară. După primul an de supraveghere se va trece la supravegherea anuală a TA şi a raportului albumină/creatinină urinară . Apariția proteinuriei sau a HTA impune inițierea tratmentului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA).

VI.5. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Asist. Univ. Dr. Codruța Iliescu Halițchi

Introducere

Incidența estimată în SUA pentru IRC la copiii sub 16 ani este de 1-3 cazuri noi la un milion de indivizi din populaţia generală şi pe an.

Etiologia IRC variază cu vârsta, dar aproximativ 50% dintre aceşti copii au uropatii malformative (displazii renale, nefropatii obstructive sau nefropatii de reflux), iar ceilalţi 50% au boli dobândite cum sunt glomeruloscleroza segmentală şi focală sau glomerulonefritele cronice.

Dializa cronică şi transplantul renal au redus semnificativ mortalitatea copiiilor cu IRC terminală. Supravieţuirea la 5 ani a fost mai mare de 85%, indiferent de metoda de supleere a funcţiei renale. Din nefericire nici una dintre aceste metode de tratament nu este curativă în IRC şi se însoţesc de complicaţii pe termen lung.

Definiție, terminologie și clasificare

ESRD (end stage renal disease) sau insuficiența renală cronică terminală = pierderea ireversibilă a funcțiilor renale, care are ca rezultat o scădere a ratei de filtrare glomerulară (GFR) (Fig. 6.3).

CKD (chronic renal disease)= boală cronică renală care evoluează progresiv spre ESRD.

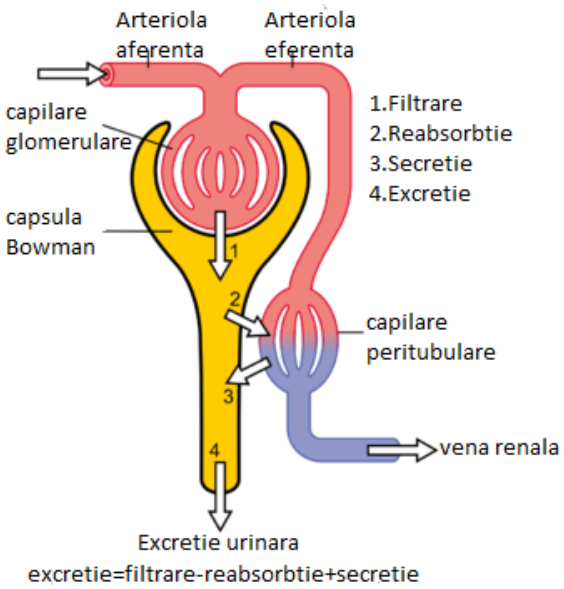


Fig. 6.3. Mecanismele fiziologice bazale ale rinichiului

Calculul rapid al clearence-ului de creatinină se poate face cu ajutorul formulei Schwartz:

$$\text{Cl Cr} = \frac{\text{Talia (cm) x coeficient variabil}}{\textit{Creatinina serică } (\frac{mg}{dl})}$$

Coeficientul utilizat în această formulă variază în funcție de vârsta și sexul pacientului (Tabel 6.6.).

Tabel 6.6. Valoarea coeficientului de calcul din formula Schwartz

Vârsta pacientului	Coeficient
< 1 an la copilul născut prematur	0,33
< 1 an la copilul născut la termen	0,45
1-13 ani	0,55
> 13 ani fete	0,55
> 13 ani băieți	0,70

Aprecierea mult mai precisă a GFR se poate face cu ajutorul substanțelor care se filtrează glomerular, dar nu se reabsorb tubular, așa cum sunt radiotrasorii utilizați la nefrograma izotopică (Cr-EDTA, Tc-DTPA, MAG $_3$). În funcție de GFR putem clasifica IRC în 5 grade (Tabel 6.7.).

Majoritatea cazurilor de IRC sunt subdiagnosticate în copilărie, deoarece creșterea valorii creatininei serice este proporțională cu creșterea taliei și a masei musculare. La pacienții cu retard statural și malnutriți datorită evoluției CKD, creșterea valorii creatininei serice se produce după ce mai mult de jumatate dintre glomeruli sunt afectați.

Tabel 6.7. Clasificarea IRC în funcție de GFR		
Stadializarea IRC	**GFR**	**Semne clinice**
Gradul 1	>90	Boală cronică renală parenchimatoasă prezentă
Gradul 2	60-90	Obișnuit simptome absente, dar pot să apară modificări biochimice atunci când Cl scade spre 60
Gradul 3	30-60	Sunt prezente modificările biochimice + deficitul de creștere+ scăderea apetitului
Gradul 4	15-30	Simptomele clinice sunt mai severe
Gradul 5 (ESRD)	< 15	Necesită inițierea terapiei de supleere a funcției renale

Etiologia CKD

- Malformațiile structurale reno-urinare 40% (hipodisplazia renală, anomaliile obstructive, boala polichistică renală) = produc IRC înainte de pubertate
- Glomerulonefritele cronice 25% = produc IRC după pubertate
- Nefropatiile ereditare 20%
- Bolile sistemice 10%
- Cauze variate 5%

Mecanismele progresiei CKD spre ESRD

Teoria nefronului restant: orice pierdere critică a masei funcționale renale determină o hiperfiltrare glomerulară, cu creșterea GFR în nefronul funcțional restant. Nefronii rămași funcționali își pierd capacitatea de autoreglare a presiunii glomerulare, ceea ce determină stimularea activității simpatice, cu creșterea tensiunii arteriale sistemice și implicit și o creștere a presiunii intraglomerulare.

Creșterea presiunii intraglomerulare induce proteinurie, care contribuie la alterarea glomerulară și tubulo-interstițială (Fig.6.4).

Hipertensiunea și proteinuria sunt cei mai importanți **factori de risc independenți** pentru progresia bolii renale cronice spre IRC. De aceea în tratamentul CKD se acordă o atenție deosebită controlului presiunii aretriale sistemice și reducerii proteinuriei prin utilizarea IECA, cu întârzierea progresiei leziunilor cronice renale spre ESRD.

Alți factori care contribuie la progresia bolii renale sunt anemia, dislipidemia și osteodistrofia renală. De aceea se acordă o atenție deosebită în faza predialitică a bolii cronice renale pentru controlul anemiei, a lipidemiei și a echilibrului fosfo-calcic, care contribuie la conservarea funcției reziduale renale.

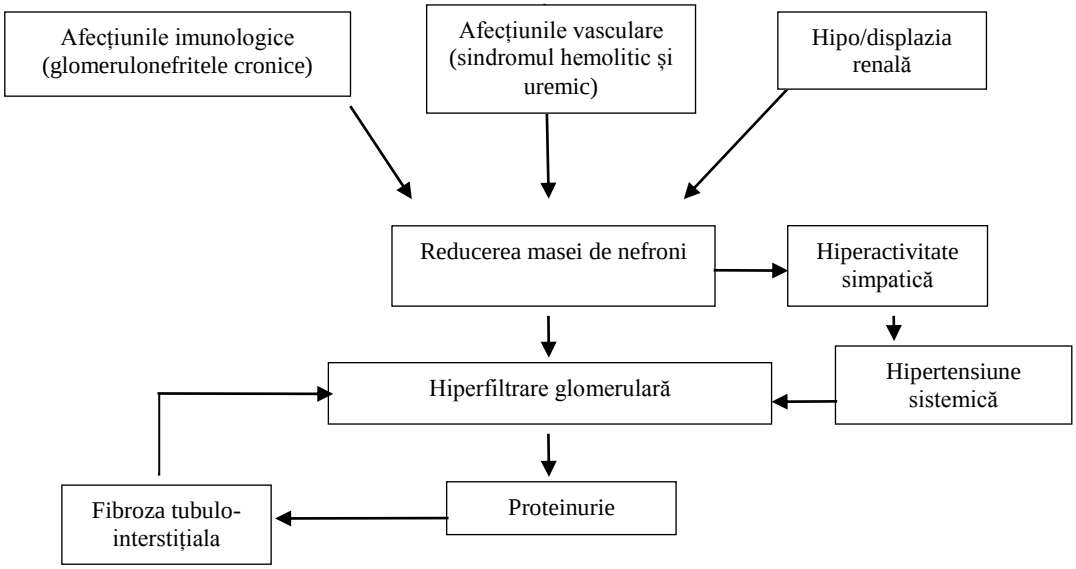


Fig. 6.4. Mecanismele implicate în progresia CKD spre ESRD

Trebuie suspectată o boală cronică renală la orice pacient pediatric care prezintă:

- Creșteri ale valorii creatininei serice peste limitele admise
- Anomalii renale bilaterale la ecografia antenatală
- Anomalii renale bilaterale la pacienții evaluați pentru o infecție urinară
- Pacienţii cu antecedente familiale de IRC
- Proteinurie persistentă
- Hipertensiune arterială (HTA)
- Antecedente de insuficienţă renală acută (IRA)
- Pacient cu creștere staturală deficitară
- Pacient cu o anemie non-responsivă la tratament
- Polidipsie și poliurie nocturnă manifestată uneori ca un enurezis

Investigațiile necesare pentru stabilirea prezenței IRC sunt:

1. **Testele hematologice si biochimice uzuale**: hemoleucograma, feritina serică, ureea, creatinina, calciul total, calciul ionizat, fosfații, albuminele serice, fosfataza alcalină, bicarbonatul seric, PTH intact, HDL–colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice.[3]
2. **Sumarul de urină** sau testarea urinii cu ajutorul dip-stick poate pune în evidență proteinuria.

∗ proteinuria marcată sugerează un sindrom nefrotic.

∗ proteinuria ușoară sugerează o tubulopatie și impune efectuarea raportului retinol binding protein (RBP)/creatinină și a N-acetil glucozaminidaza (NAG)/creatinină în urină.

∗ Prezența concomitentă a proteinuriei și a hematuriei sugerează o glomerulonefrită cronică sau o nefropatie familială.

∗ proteinuria minimă din orice tip de afecțiune cronică renală care a evoluat spre IRC apare datorită creșterii presiunii intraglomerulare.

∗ absența proteinuriei în bolile chistice renale sau în displazia renală.[3]

3. **Ecografia reno-vezicală** poate fi utilă în diagnosticul diferențial.
4. **Teste imunologice**: valoarea fracțiilor complementului seric, Ac anti-ADN , Ac ANCA , IgA sunt utile în glomerulonefrite.

5. **Raportul calciu plasmatic/calciu urinar**, determinarea oxalaților sau a purinelor în urină în cazul litiazei.

6. **Biopsia renală** poate fi necesara dacă etiologia IRC nu este clară, dar ea trebuie evitată în ESRD când diametrul bipolar al rinichilor este < 5 cm, deoarece riscul de sângerare este foarte mare, iar examenul anatomo-patologic poate releva doar scleroză renală.[3]

Manifestările clinice din IRC

Progresia IRC la copil este insidioasă şi lentă. La debutul insuficienţei renale cronice simptomele clinice pot fi discrete şi ea poate fi detectată doar prin evaluări de laborator. Pacienţii pot prezenta o uşoară scădere a apetitului, însoţită de o stare de rău şi de astenie. Pe măsură ce boala progresează, apare falimentul creşterii.

Tabloul clinic din ESRD se datoreaza dezechilibrului hidro-electrolitic (cu apariția semnelor supraîncărcării de volum), acumulării metaboliților toxici (cu instalarea progresivă a uremiei) și a deficitului de secreție a hormonilor produși la nivel renal (eritropoietina și 1,25–$(OH)_2$ vitamina D3).

MARILE SINDROAME clinice și fiziopatologice întâlnite în IRC sunt reprezentate de :

- Anemia prin deficit de eritropoietină
- Retardul creșterii și cel pubertar
- Osteodistrofia renală
- Malnutriția
- Boala cardio-vasculară asociată IRC
- Afectarea neuro-cognitivă

1. ANEMIA DIN IRC

Anemia din IRC este normocromă, normocitară și aregenerativă. Severitatea anemiei se corelează strâns cu scăderea clearance-ului creatininei endogene și se manifestă atunci când Cl Cr < 25 ml/1,73 m^2/min.

Cauzele anemiei renale:

* Deficitul de eritropoietină (EPO)
* Scăderea supraviețuirii hematiilor în condițiile uremiei
* Inhibiția măduvei osoase prin toxinele uremice
* Deficitul de fier, folați, carnitină sau de vitamină B12
* Osteitis fibrosa care afectează măduva osoasă hematopoietică
* Malnutriția
* Inflamația acută sau cronică
* Pierderile de sânge repetate la hemodializați
* Pierderile de sânge din tractul digestiv (gastrita uremică)
* Dializa inadecvată
* Toxicitatea aluminiului
* Medicamente anti-hipertensive sau anti-proteinurice (IECA)
* Boala sistemică de bază care a evoluat spre ESRD : hemoglobinopatii, hipotiroidism, LES, malignitățile

Efectele clinice ale anemiei netratate din IRC:

* Cardiovasculare: hipertrofia ventriculară stângă (HVS)

* Sistemice: astenia, depresia, scăderea calității vieții, tulburări ale somnului, scăderea rezistenței la efort, alterarea funcțiilor cognitive și a atenției, inapetență, amenoreea, răspunsul imun inadecvat, retardul creşterii

Evaluarea anemiei este indicată la toţi bolnavii cu IRC dializaţi sau nedializaţi, la care nivelul seric al creatininei > 2 mg/dl, iar GFR < 60 ml/min.

La copiii cu IRC evaluarea anemiei se impune ori de cate ori se observă o scădere a valorii Hb < percentilul 5 pentru vârstă şi sex.

Anemia apare relativ precoce în IRC, chiar şi atunci când nivelul creatininei serice este < 2 mg/dl, iar la pacienţii cu masă musculară redusă chiar şi la valori mai mici ale creatininei. Există o corelaţie liniară între valoarea Ht şi cea a clearence-ului creatininei la pacienţii pediatrici, remarcându-se o anemie semnificativă atunci când GFR < 35 ml/1,73 m2/min.

Evaluarea de laborator uzuală a anemiei trebuie să cuprindă următoarele măsurători:

- concentraţia hemoglobinei şi a hematocritului
- indicii eritrocitari (VEM, HEM, CHEM);
- numărul absolut de reticulocite (determinat automat);
- depozitele de fier apreciate prin concentraţia feritinei serice;
- fierul disponibil pentru eritropoieză prin măsurarea procentului hematiilor hipocrome (determinare automată) sau a saturaţiei transferinei (TSAT) = Fierul seric/2x transferina %

La bolnavii dializaţi, toate aceste determinări trebuie efectuate înaintea iniţierii tratamentului anemiei. Evaluarea anemiei trebuie să fie completă înainte de a lua decizia începerii tratamentului cu eritropoietină.

Tratamentul anemiei din IRC creşte supravieţuirea, scade morbiditatea şi creşte calitatea vieţii la aceşti pacienţi. Tratamentul anemiei din IRC se realizează în prezent după indicaţiile unor ghiduri elaborate de NKF-DOQI (US National Kidney Foundation-Dialysis Quality Outcomes Initiative) și se bazează în principal pe administrarea combinată a fierului și a agenților stimulatori ai eritropoiezei (ASE) (Fig. 6.5).

Transfuziile cronice au fost eficiente în tratamentul anemiei, dar complicaţiile lor multiple (hemosideroza, hepatitele cu virus B sau C, infecţia HIV, infecţia cu CMV, expunerea continuă la antigenele plachetare şi leucocitare) pot compromite reuşita unui transplant renal.

Tratamentul intravenos cu eritropoietină umană recombinantă genetic (rHuEPO) la copiii hemodializaţi este eficient în ameliorarea anemiei şi în eliminarea necesarului tranfuzional, devenind o parte a tratamentului de rutină la aceşti pacienţi. Administrarea subcutanată a rHuEPO la pacienţii cu dializă peritoneală continuă este de asemenea eficientă.

Dozele şi preparatele de eritropoietină utilizate în mod obișnuit sunt:

a) Epoietinum α şi β:

100 UI/kg/săptămână dacă Hb > 7 g/dl

150 UI/kg/săptămână dacă Hb < 7 g/dl

b) Darbepoetina:

0,45 μg/kg/săptămână dacă Hb > 7 g/dl

0,6 μg/kg/săptămână dacă Hb < 7 g/dl

Doza inițială de eritropoietină variază în funcție de vârsta copilului:

- <1 an = 350 UI/kg/săptămână
- 2-5 ani = 275 UI/kg/săptămână

- 6-12 ani =250 UIkg/săptămână
- >12 ani 200 UI/kg/săptămână

Doza inițială de eritropoietină variază și în funcție de tipul dializei:

- DP: 225 UI/kg/săptămână
- HD: 300 UI/kg/săptămână

Dozele de întreținere pot varia în funcție de greutatea copilului:

- 20 kg: 300 UI/kg/săptămână
- 30 kg: 120 UI/kg/săptămînă

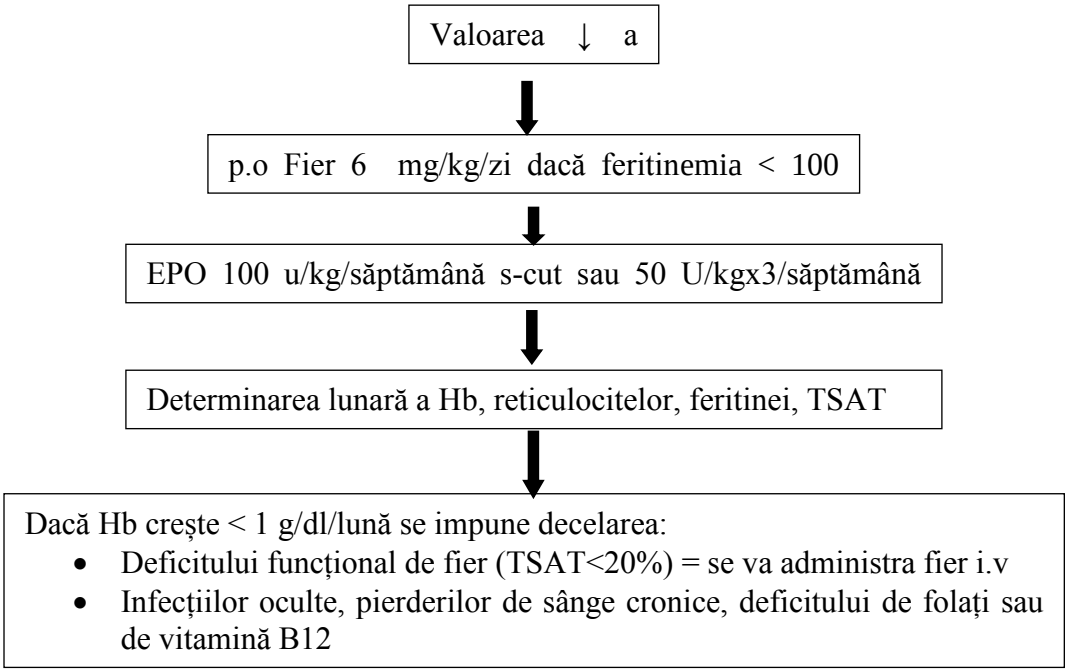


Fig. 6.5. Algoritmul de inițiere a tratamentului în anemia renală

Administrarea fierului se va face diferenţiat:

a) La bolnavii hemodializați se administrează parenteral fier sucroză (Venofer) în perfuzie intravenoasă lentă în ultima oră de hemodializă. Dozele mai mici de 100 mg fier elemental pot fi administrate şi în bolus intravenos. Dozele de fier intravenos la copil trebuie ajustate în funcţie de greutate. Schema utilizată cu succes într-un studiu efectuat la copiii hemodializați a constat în administrarea a 10 doze de fier intravenos.

b) La bolnavii predializați sau dializați peritoneal se începe cu administrarea orală a fierului în doză de 2-3 mg/kg/zi, în 2-3 prize, fără a depăși 150-300 mg de fier elemental pe zi, la distanţă de mese sau de ingestia altor medicamente (chelatorii de fosfor pe bază de calciu).

Cauzele deficitului de fier la copilul cu CKD:

- Pierderile de sânge: puncții venoase repetate, hemodializă, menstruație, sângerări oculte cronice gastro-intestinale
- Deficitul de fier din dietă
- Absorbția intestinală deficitară a fierului
- Depleția fierului în timpul tratamentului cu rHuEPO

Administrarea multivitaminelor care conţin vitamina B6, B12 şi acid folic poate acţiona complementar vitaminei E şi să reducă rezistența la tratamentul cu ASE. Suplimentarea cu acid folic este utilă în managementul hiperhomocisteinemiei.

Factorul de creştere insulin-like 1 (IGF-1) contribuie la reglarea eritropoiezei, deoarece sunt prezenți receptori pentru acesta la nivelul precursorilor eritroizi, dar şi la nivelul hematiilor mature. Hormonul de creştere stimulează eritropoieza prin intermediul IGF-1, deci acesta pare să fie util ca adjuvant al tratamentului cu eritropoietină în anemia din ESRD.

2. RETARDUL CREŞTERII ŞI AL PUBERTĂŢII

Retardul creşterii apare la > 50% dintre copiii cu IRC când GFR < 50 ml/1,73m^2/min. Copiii cu nefropatii congenitale sunt în mod particular mai sever afectați, pentru că în primii 2 ani de viață creşterea este dependentă de nutriție, care este dificil de asigurat în condițiile în care copilul cu IRC este anorexic și prezintă vărsături frecvente datorită gastritei uremice.

După vârsta de 2 ani, când rolul jucat de factorul de creştere (GH) devine mai important, rata de creştere poate fi normală până la instalarea pubertății, când ea va fi din nou profund afectată. Retardul de creştere se accentuează pe măsură ce IRC se agravează. Transplantul renal efectuat precoce în evoluția IRC poate favoriza creşterea staturală, dar corticoterapia utilizată în tratamentul imunosupresiv post-transplant poate afecta secundar creşterea în înălțime.

În paralel cu retardul statural se remarcă frecvent la copiii cu IRC o întârziere a pubertăţii, dar tratamentul specific al acesteia nu pare să fie necesar.

Rata creşterii la copiii cu IRC se corelează cu aportul lor proteic şi caloric. Cei mai mulţi dintre aceşti copii sunt malnutriți, datorită anorexiei asociate anemiei şi uremiei. Malnutriţia protein-calorică contribuie de asemenea la retardul pubertăţii, astfel încât tratamentul anemiei şi ameliorarea statusului nutriţional pot asigura o dezvoltare normală.

Anemia se asociază cu o creştere insuficientă, iar corecţia sa prin utilizarea eritropoietinei exogene poate îmbunătăţi creşterea la copiii cu IRC. Odată cu ameliorarea gradului de anemie prin tratament cu rHuEPO, se ameliorează şi starea generală, astfel încât aceşti copii vor avea un apetit mai bun.

Creşterea aportului proteic la copii, spre deosebire de adulţi nu asociază obligatoriu o creştere a generării ureei dacă ei sunt în perioada de creştere, pentru că ei o utilizează în creşterea masei musculare. Legătura dintre creşterea aportului protein-caloric prin dietă şi scăderea producţiei de uree la copii a fost remarcată de numeroase studii.

Evaluarea Retardului Creşterii

* Ancheta alimentară asupra aportului caloric și proteic
* Ancheta alimentară asupra aportului de apă și de sare
* Evaluarea unui posibil reflux gastro-esofagian (RGE) asociat prin radioscopie eso-gastroduodenală cu bariu sau prin Ph-metrie esofagiană
* Evaluarea acidozei metabolice prin determinarea bicarbonatului seric
* Evaluarea hormonală: dozarea parathormonului intact (iPTH) și a funcției tiroidiene (TSH, FT4)

Tratamentul Retardului Creşterii

* Suplimente dietetice pe cale orală sau enterală (nutriție enterală continuă pe sonda nazo-gastrică sau gastrostomă la cei cu anorexie severă)

* Suplimentarea cu sare a alimentației la pacienții cu displazie renală, care asociază invariabil o tubulopatie
* Corecția acidozei metabolice
* Tratamentul vărsăturilor cronice prin administrarea Ranitidinei și a Domperidonei

Utilizarea hormonului de creștere recombinant genetic (rhGH): este indicată la toți pacienții care au un deficit statural < - 2 DS, atunci când creșterea nu se realizează prin controlul dietei, a tulburărilor biochimice și prin optimizarea dializei.

În IRC există o rezistență la acțiunea GH, în condițiile în care nivelele sale circulante sunt crescute, iar biodisponibilitatea factorului de creștere insulin-like 1 (IGF-1) este scăzută. Administrarea rhGH are efecte benefice mai marcate la copiii de vârstă mică, cu retard sever de creștere. Post-transplant pacienții cu funcție renală normală care primesc doze mici de corticosteroizi răspund cel mai bine la administrarea de rhGH. Pacienții cu sindroame genetice care asociază afectarea cronică renală nu vor raspunde la tratamentul cu GH.

Evaluarea pacientului înainte de inițierea tratamentului cu rhGH

* Măsurarea taliei și plasarea valorii pe curbele de creștere în funcție de vârstă și sex
* Stadializarea pubertății după criteriile Tanner
* Ancheta alimentară
* Aprecierea taliei părinților
* Examenul fundului de ochi (FO) deoarece poate să apară hipertensiunea intracraniană benignă (HIC)
* Evaluări biochimice: glicemia, insulinemia, trigliceridemia și colesterolemia a jeun
* Evaluări hormonale: TSH, FT4, IGF-1
* Radiografia de pumn pentru aprecierea vârstei osoase

Doza de rhGH: 45-50µg/kg sau 1,4 mg/m^2/zi în administrare subcutanată. Creșterea dozelor poate fi făcută dupa primele 6 luni de tratament.

Contraindicațiile tratamentului cu rhGH:

* După 12 luni de la efectuarea transplantului renal
* Dializă inadecvată
* Dietă inadecvată
* Valorile iPTH = > 2x valoarea maximă admisă , iar suplimentarea administrării de calciu agravează osteodistrofia. Riscul necrozei avasculare de cap femural în aceste condiții este major !
* Post-transplant, dacă dozele de cortizon nu pot fi reduse la doză minimă
* Post-transplant dacă survin episoade repetate de rejet acut în primul an, la pacienții care au primit rhGH
* Dacă pe Rx de pumn se remarcă o închidere a cartilajelor de creștere.

Efectele adverse ale tratamentului:

* Necroza femurală a capului femural cu epifizioliză locală, mai ales dacă se asociază osteodistrofia renală
* Hipertensiunea intracraniană
* Creșterea ușoară a riscului de rejet la pacienții transplantați, care au prezentat episoade de rejet repetate

- Inducerea malignităților în cazul utilizării rhGH post-transplant.

3. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Osteodistrofia renală (ODR) se referă la complicațiile scheletice ale IRC, care rezultă din tulburarea homeostaziei fosfo-calcice datorită secreției inadecvate de parathormon (PTH).

Vitamina D conținută în alimente suferă hidroxilarea hepatică (în poziția 25) și apoi pe cea renală (în poziția 1), rezultând 25 dihidroxi-vitamina D_3, cel mai activ metabolit, cu acțiune asupra:

- tractului gastrointestinal, favorizând absorbția calciului și a fosforului
- osului, determinând mineralizarea osului și păstrarea nivelurilor serice normale de calciu și fosfor
- rinichiului, unde reține calciul și determină fosfaturie

La copilul cu CKD concentrațiile serice de $1,25(OH)_2$ D_3 sunt scăzute, mai ales când GFR < 70 ml/minut/1,73 m^2. PTH este hormonul care are ca principal obiectiv creșterea calciului plasmatic prin acțiune asupra:

- Osului - determină mobilizarea calciului din os;
- Tubilor renali - determină creșterea reabsorbției tubulare de calciu;
- Stimulează absorbția crescută de calciu prin hidroxilarea în poziția 1 la nivel renal a 25-hidroxi-vitaminei D3;
- Scăderea reabsorbției tubulare de fosfați la nivel tubular.

Hiperparatiroidismul secundar survine precoce în evoluția CKD. Cauzele acestuia sunt reprezentate de :

- Scăderea hidroxilării în poziția 1 a vitaminei D_3 la nivel renal, cu reducerea absorbției de calciu, ceea ce activează receptorii de calciu și cei ai vitaminei D, cu eliberarea de PTH.
- Scăderea excreției renale de fosfați cu apariția hiperfosfatemiei, o cauză potențială de calcificare vasculară, care stimulează la rândul ei secreția de PTH (Fig.6.6).

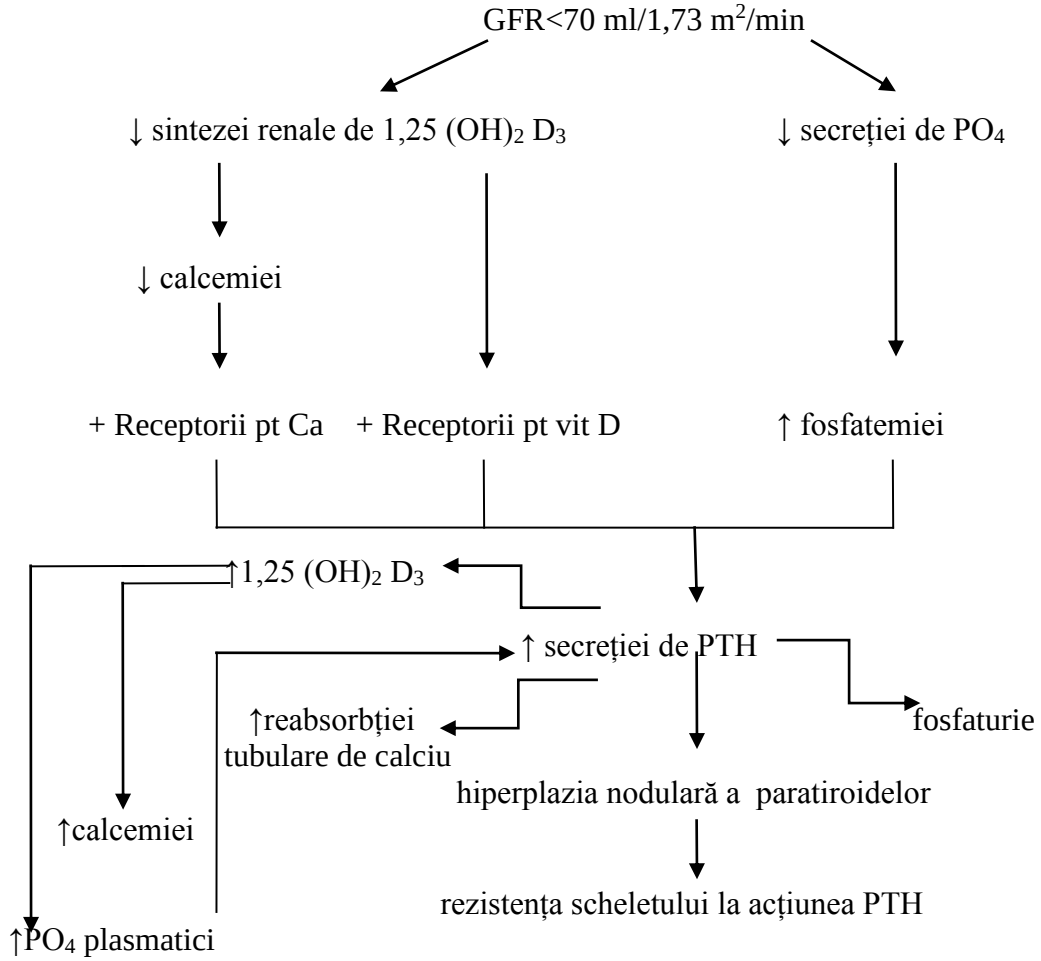
Hiperparatiroidismul terțiar apare dacă dieta și tratamentul adresate ODR nu reușesc să normalizeze calciul și fosfații plasmatici. Cauzele hiperparatiroidismului terțiar sunt:

- Hiperfosfatemia apărută prin ↑ absorbției tubulare determină ↑ PTH și ↑ hidroxilării în poziția 1 a vitaminei D
- Hipocalcemia + hiperfosfatemia determină o stimulare persistentă a glandelor paratiroide, ceea ce determină hiperplazia acestora
- Reducerea expresiei receptorilor pentru calciu și vitamina D la nivelul paratiroidelor hipertrofiate , ceea ce inhibă supresia exercitată de calciu și de $1,25\ (OH)_2$ D_3 asupra PTH, cu producerea hiperplaziei nodulare a paratiroidelor și instalarea rezistenței scheletice la PTH, care poate duce la necesitatea practicării paratiroidectomiei.

Clasificarea tipurilor de osteodistrofie renală se poate face în funcție de turnoverul osos în:

- Osteitis fibrosa (turnover osos ↑) = implică fibroza măduvei osoase + stimularea osteoclastelor și a resorbției osoase + stimularea osteoblaștilor cu formarea de osteoid și de os non-lamelar

- Boala adinamică a osului (turnover osos ↓) = osteoid în cantitate normală/redusă + diminuarea numărului de osteoclaști și de osteoblaști + depunerea de aluminiu dacă acesta este folosit ca și kelator de fosfați.



În stadiile predialitice ale CKD se impune menținerea valorilor normale ale PTH în timp ce la pacienții dializați este necesară o menținere a valorii PTH cel mult de 2-4 x valoarea normală, pentru a preveni instalarea calcificărilor vasculare și a bolii adinamice a osului (ABD).

Manifestările clinice ale ODR sunt reprezentate de deformările osoase, fracturile patologice, întîrzierea în creștere, durerile osoase, hipotonia musculară.

Evaluarea osteodistrofiei renale se impune la fiecare vizită periodică și constă în:

1) Teste biochimice: calciul total, calciul ionizat, fosfații plasmatici, fosfataza alcalină.

2) Teste imunoradiometrice: determinarea parathormonului intact (iPTH) este obligatorie când GFR < 70 ml/1,73 m2/min.

3) Radiografiile scheletice pun în evidență :

- rahitismul renal : traiecte de pseudofracturi sub forma liniilor Looser
- demineralizarea difuză la nivelul oaselor lungi, vertebrelor și a claviculelor
- aspectul cupuliform și franjurat al metafizei cubitale,
- eroziuni subperiostale la nivelul falangelor și claviculelor
- osteoscleroza oaselor pelvine, coastelor, bazei craniului, oaselor lungi
- calcificări metastatice (țesuturile moi, vasele de sânge).

4) DEXA (dual X-ray absorbtiometry) este o metodă de determinare a densității osoase și se execută la nivelul a 4 corpi vertebrali lombari, precum și la nivelul colului femural, permite evaluarea riscului de fractură pe os patologic.

5) Ecografia glandelor paratiroide și IRM se indică preoperator înainte de efectuarea paratiroidectomiei în hiperparatiroidismul refractar la tratament, pentru identificarea adenoamelor paratiroidiene.

6) Ecografia arterelor carotide permite măsurarea grosimii intimă – medie (CIMT) , care reprezintă un marker sensibil pentru vasculopatia secundară osteodistrofiei renale severe.

7) Biopsia osoasă se efectueaza foarte rar la copil, locul de elecție fiind creasta iliacă .[2] Indicațiile acesteia sunt:

- i PTH > 300 pg/ml = osteitis fibrosa
- i PTH < 100 pg/ml = boală adinamică a osului
- înainte de paratiroidectomie

Tratamentul osteodistrofiei renale vizează următoarele obiective:

1. Controlul fosfatemiei = menținerea nivelului plasmatic normal al fosfaților este crucială în managementul ODR și în prevenția bolii cardiovasculare. Acest obiectiv este greu de atins datorită faptului că reducerea fosfaților din dietă este adesea dificilă, iar kelatorii de fosfați reprezintă o soluție terapeutică nepopulară asociată adesea cu non-complianță datorită frecvenței lor de administrare (de 6 ori în 24 h), necesității de a fi mestecați după mese, gustului lor neplĂcut și dimensiunilor mari ale comprimatelor.

O dietă obișnuită conține 800-1500 mg de fosfați, din care 50-70% se absoarbe. Alimentele bogate în proteine sunt principalele surse de fosfați. Ghidul de reducere a aportului dietetic de fosfați se regăsește în tabelul 6.8.

Tabelul 6.8. Aportul de fosfați recomandat la copilul cu IRC

Greutatea	Aportul de fosfați recomandat (mg)	Aportul de fosfați recomandat (mmol)
<10 kg	< 400 mg/zi	13
10-20 kg	< 600 mg/zi	20
20-40 kg	< 800 mg/zi	27
>40 kg	< 1000 mg/zi	33

Restricția fosfaților din dietă poate fi suficientă în IRC predialitică, deoarece ea determină creșterea 1,25 $(OH)_2$ D_3 , creșterea absorbției intestinale de calciu, ceea ce duce la creșterea calcemiei, care va determina scăderea PTH. În același timp creșterea 1,25 $(OH)_2$ D_3 determină creșterea absorbției fosfaților în proporție de 80-90%, astfel încât kelatorii de fosfați sunt absolut necesari în ESRD.

Cei mai utilizați chelatori de fosfor sunt carbonatul de calciu și acetatul de calciu, ce determină scăderea absorbției fosfaților la 30-40% dacă sunt administrați imediat după mese. În doze mari pot produce hipercalcemie , mai ales la pacienții dializați anurici sau oligurici, la care trebuie utilizați kelatorii non-calcici (Sevelamer).[2]Doza recomandată este de 100 - 300 mg calciu elemental/kg/zi

2. Controlul calcemiei = este dificil de obținut la pacienții oligurici sau anurici aflați deja în dializă. Utilizarea dializatului în care concentrația calciului este de 1,75 mmol/L determină o balanță pozitivă a calciului, iar soluțiile cu 1,25 mmol/L mențin un echilibru neutru al calciului.

Calcimimeticele sunt utile în situațiile în care hipercalcemia asociază hiperparatiroidismul, pentru că potențează efectele calciului extracelular asupra paratiroidelor și activează receptorii pentru calciu, dovedindu-și eficiența la adulți prin scăderea calcemiei și a PTH.

3. Vitamina D activă = se utilizează atunci când PTH rămâne crescut după normalizarea fofatemiei. Se începe cu doza minimă pentru a împiedica efectele sale deprimante asupra creșterii și a osteoblaștilor și a apariției hipercalcemiei. Doza trebuie titrată în raport cu nivelele PTH. Preparatele folosite sunt:

* 1 α–(OH) vitamina D (doza start: 0,01 µg/kg/zi)
* Calcitriol (doza start: 5-10 ng/kg)
* Analogii sintetici de vitamină D: Paricalcitol, Doxercalciferol
* Calcimimeticele: Cinacalcet[2]

4 . Paratiroidectomia = are următoarele indicații:

* Hipercalcemia persistentă sau recurentă
* Hiperfosfatemia persistentă
* Lipsa de răspuns a hiperparatiroidismului secundar la calcitriol și calciu
* Osteodistrofie renala progresivă și agravantă
* Prezența calcifilaxiei și a depunerilor metastatice de calciu în țesuturile moi
* Prurit refractar

4. TULBURĂRILE DE NUTRIȚIE

Clasificarea malnutriţiei la copiii cu IRC se face după calculul indicelui de masă corporală (BMI):

- malnutriţie de gradul I (BMI=18-17 kg/m2)
- malnutriție de gradul II (BMI=17-16 kg/m2)
- malnutriţie de gradul III (BMI<16 kg/m2).

Cauzele malnutriției la pacientul cu IRC sunt:

a) Legate de afecțiunea renală: anorexie, grețuri, vărsături, aport proteic și caloric insuficient, hipercatabolism crescut (stare inflamatorie coexistentă).

b) Legate de dializă: pierderi nutritive în lichidul de dializă, apetit scăzut datorită disconfortului produs de cateterul peritoneal (DP), bioincompatibilitatea de membrană (HD).

Evaluarea stării de nutriție:

1. Antropometrie: greutatea corporală este dificil de apreciat datorită edemelor și a jocului hidroelectrolitic (greutatea seacă = greutatea la care pacientul este normotensiv). Alți indicatori antropometrici utili sunt talia, pliul cutanat tricipital, perimetrul mediu al brațului.

2. Biologică: ↓ albuminemiei, ↓ transferinemiei.

Tratamentul malnutriției din IRC vizează controlul simptomelor și prevenția complicațiilor (uremia, osteodistrofia renală), stimularea creșterii, conservarea funcției renale reziduale.

Tipul dietei recomandate depinde de cauza și de severitatea IRC și de tipul de supleere a funcției renale (hemodializa sau dializa peritoneală). Copiii cu dializă peritoneală absorb glucoza din soluția de dializă, ceea ce oferă în medie 10 kcal/kg-corp/zi.

Obiectivele nutriției în IRC sunt:

1. Asigurarea aportului caloric = aportul caloric inadecvat obținut din surse non-proteice determină utilizarea proteinelor obținute din dietă mai mult pentru producerea de energie decât

pentru creștere, ceea ce va determina creșterea ureei plasmatice și a potasiului seric. Adesea sunt necesare suplimente calorice și utilizarea nutriției enterale continue pentru atingerea nivelelor calorice optime. Nutriția enterală continuă este indicată atât la sugari, cât și la copii atunci când aportul oral este inadecvat, pentru a menține rata creșterii și trebuie inițiate cât mai precoce după stagnarea creșterii. [2]

2. Asigurarea aportului proteic = atunci când GFR < 25 ml/1,73 m^2/min se recomandă un aport proteic care să mențină ureea la valori < 20 mmol/L la sugari și la copiii sub 10 ani și la 30 mmol/L la copii > 10 ani. La pacienții cu dializă peritoneală (DP) aportul proteic trebuie crescut datorită pierderilor din dializat.

Cei mai buni indicatori ai aportului proteic sunt:

- Nivelul albuminelor serice
- Nivelul ureei serice
- Creșterea staturală

1. Dieta la copiii cu IRC:

La sugari se recomandă alimentația naturală sau utilizarea formulelor speciale de lapte în cazul hiperpotasemiei (Kindergen) sau a hipercalcemiei (Locasol), restricția de lapte de vacă și a derivatelor sale datorită conținutului crescut de fosfați . Alimentele solide sunt reprezentate de orez, piureurile de fructe, legume, cartofii, pastele, biscuiții, iar 70% din aportul proteic trebuie să fie asigurat de sursele cu valoare biologică crescută (carne, ouă, pește, brânză).

Suplimentele nutriționale (Paediasure, Nutrini, Fresubin, Nepro) sunt indicate la pacienții cu anorexie.[2,3]

2. Aportul de apă și electroliți trebuie să fie individualizat la fiecare pacient cu IRC, fără să existe limite nutriționale precise.

- Aportul de Na: cei mai mulți pacienți cu IRC asociază un sindrom de pierdere de sare și necesită suplimentarea de sodiu. Prezența HTA sau a supraîncărcării de volum impune evitarea alimentelor bogate în sare și evitarea adăugării de sare la gătit sau în timpul prânzurilor.
- Aportul de bicarbonat: cei mai mulți pacienți cu IRC asociază o tubulopatie care duce la pierderea capacității de acidifiere a urinii prin pierderea urinară de bicarbonat și necesită suplimentarea acestuia prin administrarea de 1 mmol/kg/zi, în 2-4 doze parțiale.
- Aportul de apă: pacienții cu anomalii tubulare nu au capacitatea de a concentra urina și necesită aport liber de apă.
- Aportul de K: controlul hiperpotasemiei se poate obține prin corecția acidozei și evitarea alimentelor bogate în potasiu.
- Aportul de calciu: absorbția calciului este scăzută în IRC și va fi crescută prin administrarea vitaminei D active. Absorbția calciului conținut de kelatorii de fosfor este variabilă, dar ea este crescută dacă aceștia nu se administrează în timpul prânzului. În practică doza totală de kelatori de calciu se împarte în 6 doze parțiale: 3 doze se vor administra în timpul prânzurilor pentru scăderea hiperfosfatemiei, iar 3 doze se vor administra între prânzuri pentru a crește aportul de calciu. Restricția de fosfați din dietă trebuie să înceapă atunci când GFR < 70 ml/1,73 m^2/min, pentru a preveni instalarea osteodistrofiei renale.

5. BOALA CARDIOVASCULARĂ ASOCIATĂ IRC

Principalele tipuri de tulburări cardiovasculare din IRC sunt reprezentate de boala vasculară arterială şi de cardiomiopatie. În CKD trebuie să luăm în considerare două subtipuri de boală vasculară arterială şi anume: ateroscleroza şi remodelarea arterelor mari (arterioscleroza).

Ateroscleroza este o boală intimală caracterizată prin prezența plăcilor şi a leziunilor ocluzive, iar prevalența sa în CKD este mare. Leziunile aterosclerotice din insuficienţa renală sunt frecvent calcificate şi asociază o îngroşare importantă a mediei, spre deosebire de leziunile întâlnite în populaţia generală. Prezența aterosclerozei poate fi detectată prin ecografie carotidiană (creşterea raportului intimă-medie).

Pacienţii cu CKD au o prevalenţă crescută a arteriosclerozei şi a remodelării arterelor mari. Remodelarea poate fi determinată de supraîncărcarea presională sau de volum şi se asociază cu reducerea complianţei arteriale, ce poate fi detectată prin măsurarea velocităţii undei pulsului aortic şi a impedanţei.

Vasele cu complianţă scăzută determină creşterea presiunii arteriale sistolice, creşterea presiunii diferenţiale, hipertrofie ventriculară stângă cu scăderea perfuziei coronariene. Scăderea complianţei aortice şi creşterea presiunii diferenţiale reprezintă factori de risc independenţi pentru boala cardiovasculară la pacienţii dializați.

Pacienţii cu CKD au o prevalenţă crescută a cardiomiopatiei. Hipertensiunea şi arterioscleroza determină o supraîncărcare presională, cu apariţia hipertrofiei ventriculare stângi concentrice, în timp ce anemia, supraîncărcarea de volum şi fistula arterio-venoasă conduc la o hipertrofie ventriculară stângă excentrică. Aceste anomalii structurale pot genera disfuncţii diastolice şi/sau sistolice detectabile prin ecocardiografie.

Manifestările clinice ale cardiomiopatiei includ cardiopatia ischemică si insuficienţa cardiacă. Diagnosticul de insuficienţă cardiacă poate fi dificil la pacienţii dializați deoarece retenţia hidrosalină este tratată prin ultrafiltrare în timpul dializei. La aceştia, singurele semne şi simptome de insuficienţă cardiacă sunt hipotensiunea, fatigabilitatea şi anorexia. Pe de altă parte, retenţia hidrosalină poate reflecta mai degrabă ultrafiltrarea inadecvată decât existența insuficienței cardiace sau o combinaţie între aceste două stări. De asemenea una dintre cauzele majore de ultrafiltrare inadecvată din timpul dializei este hipotensiunea, care poate fi o manifestare a insuficienței cardiace.

Indiferent de cauza ei, insuficienţa cardiacă este un factor de risc important al evoluţiei pacientului dializat, reprezentând forma avansată a bolii cardiovasculare.

Hipertensiunea arterială (HTA) la pacientul cu IRC se poate complica cu encefalopatie hipertensivă prin creșterea bruscă a TA care poate genera edem cerebral și necroză arteriolară intracerebrală. Clinic encefalopatia hipertensivă se manifestă prin cefalee, convulsii tonico-clonice, comă și poate avea consecințe grave (hemoragia intracerebrală sau intraventriculară) care pot duce la deficite neurologice grave și/sau deces.

Supraîncărcarea de volum este principalul mecanism de producere a HTA la copilul cu IRC și apare prin retenția hidrosalină. Tratamentul HTA se clasifică în:

Tratamentul encefalopatiei hipertensive

∗ **Labetolol** i.v 0,5 mg/kg/h până la maximum 3 mg/kg/h. Se face diluție 1:1 cu SG 5%. Este contraindicat în insuficienţa cardiacă sau la astmatici. La aceştia se foloseşte Nitroprusiatul de Na.

∗ **Nitroprusiatul de sodiu** p.e.v 0,5 µg/kg/minut până la maximum 8 µg/kg/min. Doza trebuie crescută lent și discontinuu la 15-30 minute interval. Se diluează fiola care conține 50 mg în 2 ml SG 5%, apoi se suspendă în 250 ml SG 5% și se acoperă perfuzia în folie opacă pentru a o proteja de acțiunea luminii.

Tratamentul de lungă durată bazat pe algoritmul ABCD și pe următoarele principii:

A = inhibitori de enzimă de conversie

B = betablocanții

C = blocanții canalelor de calciu

D = diureticul

* **Treapta I (monoterapia)** = pacienții tineri răspund mai bine la antihipertensivele care blochează sistemul renină-angiotensină–aldosteron (A/B). Vârstnicii și rasa neagră răspund mai bine la medicamentele C/ D. La sugarii < 1 an se vor utiliza medicamente din clasa A sau B cu durată scurtă de acțiune : Propranolol sau Captopril.

* **Treapta II (dubla terapie)** = dacă nu se obține controlul cu un singur medicament se propune asocierea A/B + C/D

* **Treapta III (tripla terapie)** = asocierea A+C+D sau B+C+D

6. <u>AFECTAREA NEURO-COGNITIVĂ</u>

Neuropatia periferică uremică se caracterizează prin flapping tremor, parestezii, dificultăți la mers, pierderea sensibilității distale, diminuarea ROT. În timp se instalează deficite motorii grave, modificari EEG, encefalopatie progresivă la pacienții care nu sunt supuși programului de supleere a funcției renale.

Copiii şi adulţii cu IRC au o afectare a funcţiei cognitive cu deficite ale atenţiei, afectarea memoriei de scurtă durată şi scăderea coeficientului de inteligență. Unele dintre aceste deficite pot persista chiar şi după realizarea transplantului renal astfel încât este afectată profund participarea copilului uremic la activitățile școlare, ceea ce duce la izolarea sa și la scăderea calității vieții. Tratamentul cu Eritropoietină la pacienţii dializați îmbunătăţeşte funcţiile cerebrale.

Etiologia afectării neuro-cognitive în IRC este multifactorială, fiind implicate : malnutriția, toxinele uremice, toxicitatea chelatorilor de fosfor pe bază de aluminiu.

TRATAMENTUL DE SUPLEERE A FUNCȚIEI RENALE

Dializa cronică este un tratament eficient la copiii cu insuficiență renală cronică, cel puţin în ceea ce priveşte reducerea mortalităţii. Într-adevăr, pe termen scurt, mortalitatea prin dializă cronică poate fi mai mică decât prin transplantul renal.

Din nefericire însă dializa este o metodă imperfectă de tratament, iar copiii care intră în program de dializă cronică, continuă să sufere numeroase consecinţe ale ESRD.

O atenție deosebită trebuie acordată patului vascular venos la nivelul antebrațului stâng la pacienții cu CKD, pentru că acesta este important în cazul în care se impune efectuarea unei fistule arerio-venoase necesare începerii programului de hemodializă cronică.

Dializa peritoneală este mai frecvent utilizată la copil decât hemodializa, aproximativ 60-70% dintre pacienţi fiind trataţi prin diferite tipuri de dializă peritoneală continuă. Există unele studii care compară eficacitatea celor două tipuri de supleere a funcţiei renale. Copiii trataţi prin dializă peritoneală au în general valori mai mari ale hematocritului, un necesar transfuzional mai mic, o independență şi o stare de bine mai mari decât copiii hemodializați. În schimb mortalitatea prin dializă peritoneală poate fi uşor mai mare datorită multiplelor complicaţii tehnice şi infecțioase (peritonita).

Amândouă formele de dializă necesită timp şi efort din partea pacienţilor şi a familiilor lor. Hemodializa necesită în general 9 până la 12 ore/săptămână, la care se adaugă timpul necesar transportului de 3 ori/săptămână în unitatea de dializă. Dializa peritoneală necesită un timp echivalent, dar care este distribuit pe tot parcursul zilelor săptămânii.

Creşterea şi dezvoltarea la copiii cu dializă cronică este încetinită şi ocazional oprită, mai ales că nicio formă de dializă nu permite restaurarea unui status fiziologic care să favorizeze creşterea. Pe de altă parte însă dializa pediatrică a impus programe de reabilitare şi de şcolarizare speciale, în condiţiile în care atenţia şi performanţele şcolare sunt diminuate la aceşti copii.

Transplantul renal este considerat tratamentul de elecţie la copiii cu ESRD. Principalul motiv pentru care nefrologii pediatri pledează pentru transplant renal este acela că pacienţii pediatrici la care transplantul renal a reuşit au o rată a creşterii şi a dezvoltării normală, deşi ei nu vor reuşi să recupereze deficitul statural comparativ cu alţi copii de aceeaşi vârstă, dar starea lor de bine și calitatea vieții le este îmbunătăţită simţitor.

La ora actuală se recomandă transplantul precoce, efectuat înainte ca dializa să fie necesară. Un studiu recent efectuat asupra copiilor transplantaţi arată că peste 25% dintre aceştia nu au ajuns în dializă înaintea transplantului. Totuşi, transplantul renal prezintă riscul rejetului cronic, care nu beneficiază de tratament specific. Deci transplantul renal trebuie considerat un tratament de succes temporar.

Aproximativ 50% dintre copiii transplantaţi obţin grefonul de la donatori vii (în general părinţii). Rinichiul adult poate fi transplantat chiar şi la copiii sub un an, cu greutate peste 6 Kg şi sunt motive suficient de puternice de a prefera grefarea unui rinichi adult la un pacient pediatric. În schimb, imunosupresia post-transplant la aceşti copii este dificil de administrat şi de controlat.

Odată cu restabilirea funcţiei renale normale, statusul metabolic revine la normal şi leziunile severe de osteodistrofie renală se ameliorează aproape complet. Anemia este în general eliminată, iar valoarea hematocritului revine la normal în aproximativ o lună de la transplant.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abosaif NY et al: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according ti RIFLE: model application, sensitivity, and predictability, *Am J Kidney Dis* 46(6):1038-48, 2005.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics: *Glomerulonephrites associated with Infections*, ediţia 19, cap. 511, pag. 2173 – 2175, Saunders Elsevier, 2011.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics: *Nephrotic Syndrome*, ediţia 19, cap. 527, pag. 2190 – 2195, Saunders Elsevier, 2011.
4. Bellomo R et al: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* 8(4):R204-12, 2004.
5. Brumariu O, Cucer F, *Sindromul nefrotic*, în Hematologie și nefrologie pediatrică, elemente practice de diagnostic și tratament, editura Junimea, Iași, 2008, cap. 5, pag. 226 – 228
6. Brumariu O, Munteanu M, Gavrilovici C*, Infecţia tractului urinar*, în Ciofu E, Ciofu C, *Pediatria - tratat*, ediţia I, Bucureşti, 2001, cap. 11, pag. 711- 718.
7. Brumariu O, Munteanu M, *Infecția tractului urinar*, în Hematologie și nefrologie pediatrică, elemente practice de diagnostic și tratament, editura Junimea, Iași, 2008, cap. 10, pag. 283 – 293.
8. Foland JA et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis, *Crit Care Med* 32(8):1771-6, 2004.
9. Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 2008: 695-931.
10. Han WK et al: Kidney injury molecule -1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury, *Kidney Int* 62(1):237-44, 2002.
11. Herget-Rosenthal S et al: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C, *Kidney Int* 66(3):1115—22, 2004.
12. Horl W. Chairman's workshop report. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 50–60
13. Jabs K, Harmon WE. *Potential use of erythropoetin in the pediatric population in Erythropoetin in Clinical Applications*, editor Garnick MB, Marcel Dekker Inc 1990.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephrites, *Chapter 9: Infection-related glomerulonephritis*, Kidney International Supplements (2012) 2, 200 - 208;
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephrites, *Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children*, Kidney International Supplements (2012) 2, 163–171;
16. London GM. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 97–104
17. Mi Ku Y, Ok Kim Y, Kim JI, et al. Ultrasonographic measurement of intima-media thickness of radial artery in pre-dialysis uraemic patients: comparison with histological examination. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 715–720
18. Munteanu M, *Glomerulonefritele acute (postinfecțioase)*, în Hematologie și nefrologie pediatrică, elemente practice de diagnostic și tratament, editura Junimea, Iași, 2008, cap. 6, pag. 239 – 249.
19. Nachman PH, Jennette JC, Falk RH, *Primary Glomerular Disease*, cap. 31, pag. 1100 – 1165, în BRENNER & RECTOR'S THE KIDNEY, ediția 9, , Saunders Elsevier, 2012.
20. Nelson textbook of pediatrics - 18 ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: *Urinary Tract Infections*, cap. 538, pag. 2223 – 2227, Saunders Elsevier, 2007.
21. Rees L., Brogan P., Bockenhauer D., Webb N., *Glomerular disease*, în Pediatric Nephrology, Oxford Specialist Handbooks in Pediatrics, second edition, cap. 9, pag. 181 – 224, 2012.
22. Rees L., Brogan P., Bockenhauer D., Webb N., *Glomerular disease*, în Pediatric Nephrology, Oxford Specialist Handbooks in Pediatrics, second edition, cap. 9, pag. 181 – 224.
23. Rubin HR, Cotran RS, Tolkof – Rubin N.E. *Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Reflux Nephropathy*, BRENNER & RECTOR'S THE KIDNEY, ediția 9, Saunders Elsevier, 2012; cap. 34:1203 – 1238.
24. Schwartz GM, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and andolescents, *Pediatr Clin North Am* 34:571-90, 1987.
25. Shroff R, Ledermann S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatric Nephrology*, Springer, 04.11.2005, vol. 21, no. 2, pp. 257-264.

26. Stârcea (Buhuș) Iuliana*, Infecția de tract urinar la copil*. Probleme de diagnostic și tratament, teză de doctorat, Iași, 2011.
27. Stârcea Magdalena, Mihaela Munteanu, Gabriela Coman, Cristiana Dragomir, O. Brumariu: *Infecția urinară la copil. Aspecte ale diagnosticului bacteriologic*, Rev. Med. Chir, Iași, 2008; 112(4):932-937.
28. Trachtman H et al: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalcin in D+HUS: a novel marker of renal injury, *Pediatr Nephrol*, 219:989-94, 2006
29. Villa P et al: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients, *Crit Care* 9(2): R 139-43, 2005.
30. Zhou H et al: Acute kidney injury biomarkers-need, present status, and future promise, *J Am Soc Nephrol* 5(2):63-71, 2006.

Capitolul VII

BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

Dana-Teodora Anton-Păduraru, Laura Mihaela Trandafir, Carmen Oltean, Maricel Burlacu, Ana-Simona Drochioi

VII.1. RAHITISMUL CARENȚIAL

Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
Dr. Ana-Simona Drochioi

Definiție

Rahitismul este o boală a organismului în creştere rapidă, caracterizată prin deficit de maturare a matricei proteice a osului legată de o carenţă în vitamina D.

Caracteristici

- apare în perioada de creştere rapidă a organismului;
- se manifestă sistemic, în special prin perturbarea metabolismului fosfo-calcic cu următoarele etape:
  1. anomalii de mineralizare a matricei osoase;
  2. anomalii ale maturaţiei scheletice;
  3. anomalii ale creşterii scheletice.

Epidemiologie

Incidenţa rahitismului în Europa este similară cu cea din SUA. Boala are frecvenţă mai crescută la sugar (10%), precum şi la băieţi, prematuri şi în ţări în curs de dezvoltare. În Africa, aportul scăzut de calciu şi fosfor din dietă poate conduce la rahitism, mai ales în familiile care consumă mult porumb. În ţările dezvoltate, în condiţiile unei profilaxii corecte, frecvenţa este 1%. În România, frecvenţa este încă crescută, fiind un factor de risc major în mortalitatea şi morbiditatea infantilă.

Factori favorizanți

- perioada de sugar: incidenţa maximă între 3-6 luni;
- factori materni: copii născuţi din mame carenţate la care nu s-a efectuat profilaxia;
- prematuritatea, gemelaritatea;
- greutatea mică la naştere;
- hiperpigmentarea cutanată;
- factori de mediu: expunerea la soare redusă în primele luni de viaţă, anotimpul rece, zona temperată, poluarea atmosferică;

- terapia îndelungată cu medicamente antiepileptice (Fenobarbital, Fenitoin), antiacide, diuretice şi corticoizi;
- sindromul de malabsorbţie (celiachie, mucoviscidoză);
- afectarea hidroxilazei renale: hipoparatiroidism, insuficienţă renală cronică, tubulopatii proximale;
- atrezia biliară extrahepatică sau afectarea hepatică cronică predispune la rahitism deoarece absenţa sărurilor biliare împiedică absorbţia intestinală a vitaminei D;
- malignităţi.

Metabolismul Vitaminei D

Vitamina D este o vitamină liposolubilă care se absoarbe din alimentele de origine vegetală şi animală, la nivelul intestinului subţire sub acţiunea acizilor biliari.

Vitamina D reprezintă denumirea generică a unui grup de 10 compuşi sterolici dintre care cei mai importanţi sunt: vitamina D2 (ergocalciferol) prezentă în cantităţi mici în unele alimente de origine vegetală sub formă de ergosterol şi vitamina D3 (colecalciferol) conţinută de alimente de origine animală sau sintetizată la nivelul dermului sub acţiunea razelor UV.

Vitaminele D2 şi D3 au o acţiune similară în organism şi îşi exercită rolul numai după ce suferă un proces de metabolizare în organism cu transformarea lor în compuşi metabolic activi.

Pentru a-şi exercita acţiunea fiziologică, vitamina D trebuie să sufere 2 transformări:

1. LA NIVEL HEPATIC

- **hidroxilare:** vitamina D este transformată în 25(OH)D3 sau Calcidiol.

Este principalul metabolit circulant al vitaminei D. Nivelul său plasmatic reflectă gradul de repleţie/depleţie în vitamina D. Concentraţia plasmatică (10 - 30 ng/ml) variază cu însorirea şi creşte lent după aport vitaminic în rahitism.

2. LA NIVEL RENAL

- **hidroxilare** cu apariţia a 2 metaboliți principali:

- 1α-$25(OH)_2D3$ (calcitriol) sub acţiunea 1α hidroxilazei; acţiunea biologică principală este reprezentată de efectul permisiv asupra absorbţiei intestinale a calciului.
- 24-$25(OH)_2D3$ (25 hidroxi vitamina D): nivelul său circulant reflectă rezervele în vitamina D ale organismului şi devine foarte scăzut în carenţa de vitamina D.

Tablou clinic

1. DEBUT

- la vârsta sub 18 luni, dar după vârsta de 3 - 4 luni;
- frecvenţa cea mai mare este întâlnită la 6 - 12 luni;
- debutul precoce este întâlnit la copiii din mame cu hipovitaminoză D;
- boala este mai mai frecventă la băieţi.

2. SEMNE PRECOCE LA DEBUT

- transpiraţii abundente cefalice;
- irascibilitate (doarme puțin);
- rare crize tetaniforme.

3. PERIOADA DE STARE

a. Semne osoase - caracteristici:

- semnele sunt simetrice, nedureroase (la nivelul craniului: asimetrice);
- predomină la nivelul metafizelor;
- în semestrul I predomină semnele cefalice;
- în semestrul II predomină semnele la nivelul toracelui şi membrelor.

La nivelul **craniului**, bolnavii cu rahitism prezintă:

- craniotabes, caracterizat printr-un ramolisment al zonelor occipitale si parietale, în afara liniilor de sutură, elastice la presiune manuală (osul se înfundă și revine cu ușurință, ca o minge de celuloid) –semnul are valoare după vârsta de 3 luni;
- bose frontale (frunte olimpiană) şi parietale (împreună cu cele frontale realizează *caput quadratum*);
- plagiocefalie (aplatizări occipitale/asimetrii craniene);
- întârzierea închiderii fontanelelor, în special a fontanelei anterioare, este un semn caracteristic, dar nespecific, care nu se apreciază decât tardiv, după vârsta de 18 luni;
- macrocranie;
- dentiție întârziată, distrofii dentare;

La nivelul **toracelui** sunt caracteristice:

- mătănii costale (tumefacția joncțiunilor condro-costale, vizibile și/sau palpabile pe linia axilară anterioară);
- şanţul submamar Harrison;
- torace evazat la bază – torace în formă „de clopot“;
- alte semne: stern înfundat sau proeminent, aplatizare laterală a toracelui în jumătatea superioară, deformări ale claviculelor, iar în forme severe, fracturi spontane ale coastelor.

La nivelul **membrelor** sunt prezente:

- membre superioare cu tumefieri epifizare la nivelul oaselor lungi, aproape de articulația pumnului, ele apar prin proliferarea excesivă a cartilajelor de creştere, realizând aşa numitele „brăţări rahitice”;
- membre inferioare ce prezintă curburi ale diafizelor, realizând la nivelul gambelor *genu varus* (curburi în „O“) sau *genu valgus* (curburi în „X“);
- fracturi în lemn verde ale radiusului şi femurului.

La nivelul **coloanei vertebrale şi bazinului**, bolnavii cu rahitism prezintă:

- cifoză, scolioză, lordoză (datorită hipotoniei musculare);
- micşorarea diametrului antero-posterior şi a celui lateral al bazinului;
- *coxa vara* sau *coxa valga.*

Hipotonia musculară este responsabilă de producerea retardului motor cu achiziţionarea tardivă a poziţiei şezânde şi mai ales a mersului. În formele grave, evolutive apare retard staturo-ponderal.

Modificările dentiţiei sunt reprezentate de: apariţia tardivă a dentiţiei, distrofii dentare, fragilitate dentară, carii dentare precoce.

b. Semne respiratorii

Intervenţia factorului osos (ramolirea arcurilor costale şi apariţia mătăniilor costale) şi a factorului muscular (hipotonie musculară) determină apariţia tulburărilor de ventilaţie respiratorie la copilul cu rahitism carenţial cu aspect reticulat al regiunilor perihilare ("pulmon rahitic").

c. Semne ale hipocalcemiei:

- **Latentă:** semnul Chvosteck;
- **Manifestă:** crize de tetanie, convulsii tonico-clonice, spasm laringian (poate sta la originea morţii subite), insuficienţă cardiacă prin cardiomiopatie hipocalcemică.

d. Alte semne şi simptome: dureri la nivelul membrelor inferioare, întârziere în creşterea staturo-ponderală, paloare, splenomegalie şi hepatomegalie.

Explorări paraclinice

1. EXAMENUL RADIOLOGIC evidenţiază:

- leziuni metafizare: lărgirea transversală a metafizei, deformare în cupă, franjurarea liniei metafizo-epifizare, spiculi osoşi laterali metafizari – fig.nr.7.1.;

Fig. nr.7.1. Rahitism carenţial – leziuni metafizare

- leziuni epifizare: lărgirea spațiului metafizoepifizar, nuclei mici şterşi, întârziere în apariţia nucleilor de osificare.
- leziuni diafizare: demineralizare accentuată, tradusă printr-o radiotransparenţă exagerată a osului, subțierea corticalei, dedublări periostale, apariţia de fracturi spontane, pseudofracturi sau liniile Looser Milkman, calusul se formează lent.

2. MODIFICĂRI BIOLOGICE

Stadializarea rahitismului (după Fraser) este prezentată în tabelul nr.7.1.

Tabelul 7.1.	**Stadializarea rahitismului din punct de vedere biologic**		
	Stadiul I	**Stadiul II**	**Stadiul III**
Calciu	scăzut	normal	scăzut
Fosfor	normal	scăzut	scăzut
Fosfatază	crescută	crescută	foarte crescută

Alte modificări biologice întâlnite în rahitism sunt:

- nivelul seric al PTH crescut;
- scăderea citratemiei;
- scăderea magnezemiei;
- anemie hipocromă, hiposideremică;
- hiperaminoacidurie generalizată cu glicozurie;
- acidoză hipercloremică;
- hipocalciurie.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:

1. RAHITISMELE VITAMINOREZISTENTE
- se caracterizează prin rahitism carenţial sever care nu răspunde la administrarea de vitamina D;
2. SINDROMUL TONI - DEBRE – FANCONI
- este rar, fiind secundar unei disfuncţii la nivelul tubului proximal renal;
- se caracterizează prin hipofosfatemie şi acidoză metabolică cronică;
- întârzieri în creşterea staturo-ponderală;
- pacienţii prezintă poliurie şi polidipsie.
3. HIPOFOSFATAZIA CONGENITALĂ
- bolnavii prezintă hipercalciemie sau valori serice normale ale calciemiei, iar fosfatazele alcaline serice şi tisulare sunt mult scăzute.
4. SINDROMUL JANSEN
- este un sindrom transmis autosomal dominant caracterizat prin condrodisplazie metafizară.
5. OSTEOGENESIS IMPERFECTA **(boala oaselor fragile)** este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice**.** Este o boală generalizată a ţesutului conjunctiv care se poate manifesta prin: sclere albastre, faţă triunghiulară, macrocefalie, surditate, dentiţie defectivă, torace în butoi, scolioză**,** deformări ale membrelor, fracturi, laxitate articulară şi retard al creşterii**.**
6. RAHITISMUL PSEUDOCARENŢIAL PRADER
se diferenţiază de rahitismul carenţial obişnuit doar prin vitamino-D rezistenţă.

Tratament

Tratament profilactic

a. **Antenatal** se recomandă:

- expunerea gravidei la aer şi soare;
- alimentaţia echilibrată din care să nu lipsească sursele naturale de vitamina D şi calciu (minimum 1200 mg Calciu zilnic);
- Vitamina D 500 UI/zi, zilnic, per os, în anotimpul însorit şi 1.000 UI/zi în situaţii speciale (alimentaţie carenţată, ultimul trimestru de sarcină coincident cu perioada de iarnă, zone poluate, disgravidie). În cazurile în care nu se poate conta pe o administrare zilnică, se pot administra 4.000-5.000 UI vitamina D/săptămână per os. Se recurge la administrarea unui stoss de 200.000 UI vitamina D per os la începutul lunii a VII-a numai dacă nu poate fi asigurată administrarea zilnică orală şi nici cea săptămânală. Este

contraindicată administrarea parenterală. Nu se vor administra stoss-uri mai mari de 200.000 UI vitamina D, fiind nocive pentru făt.

b. Post-natal

După naştere, se recomandă:

- educarea familiei pentru alimentaţia corectă a copilului (promovarea alăptării la sân, utilizarea de formule fortificate cu vitamina D, evitarea consumului de lapte de vacă până la vârsta de 12 luni, consumul de alimente solide bogate în vitamina D – gălbenuş de ou, ficat de pui, peşte); expunerea adecvată a copilului la UV solare;
- înţărcarea după vârsta de un an;
- începând de la vârsta de 7 zile neîntrerupt, suplimentare cu vitamina D, inclusiv la prematuri.

Doza de vitamina D conform IOMC este de 500 UI/zi de la naştere şi până la 18 luni.

Se recomandă creşterea dozei la 1000 -1500 UI/zi (maximum 1 lună) în următoarele situaţii:

- sugari mici proveniţi din mame care nu au primit vitamina D în cursul sarcinii;
- prematuri şi dismaturi în primele luni de viaţă;
- sugari sub 3-4 luni născuţi în anotimpul rece;
- sugari cu îmbolnăviri acute frecvente, cu spitalizări numeroase şi prelungite;
- copii care trăiesc în medii poluate sau în condiţii de mediu precare;
- copii cu piele hiperpigmentată;
- copii din leagăn mai puţin expuşi în aer liber şi la soare;
- tratament cronic anticonvulsivant (fenitoină, fenobarbital) sau cu cortizon.

După vârsta de 18 luni se recomandă vitamina D în perioadele neînsorite, în lunile cu litera R, până la vârsta de 12-15 ani; 400-500 UI/zi sau la 7-10 zile interval câte 4000-5000 UI soluţie uleioasă A+D2 per os.

Administrarea fracţionată de vitamina D este mai fiziologică, profilaxia stoss trebuind să rămână o excepţie:

- de la naştere la 18 luni: 200000 UI vitamina D per os la vârsta de 2,4,6,9,12,18 luni;
- de la 18 luni la 6 ani: 400000 -600000 UI/an în doze de 200000 UI în luna I-II , eventual repetată în lunile III-IV;
- de la 7 la 12-15 ani: 200000-400000 UI într-o administrare orală de 200000 UI în luna I-II, eventual repetată în luna III-IV.

Este contraindicată administrarea injectabilă (cu excepţia cazurilor cu malabsorbţie şi diaree cronică) datorită următoarelor dezavantaje: agresivitate pentru copil, risc de transmitere a virusurilor hepatitice B şi C şi HIV, metabolism nefiziologic (o parte din vitamina D rămâne la locul injecţiei, iar altă parte porneşte spre zonele de activare pe care le solicită brusc; eliberare inegală a vitaminei D; pericol de hipocalcemie reactivă imediată, cu apariţia convulsiilor şi a riscului de intoxicaţie cu vitamina D; retracţie de quadriceps).

Preparate cu vitamina D: Vigantol 0,5 mg/ml picături orale, Vigantolleten tablete (0,0125 / 0,025 mg colecalciferol, corespondentul a 500/ 1000 UI vitamina D3), Baby Guard D3 capsule (400 UI).

Suplimentarea cu calciu a raţiei alimentare se impune doar la gravidele aflate în ultimul trimestru de sarcină, la prematuri și la copiii care primesc sub 500 ml lapte/zi.

Tratamentul curativ

Tratamentul curativ va fi aplicat sugarului și copilului cu semne clinice, radiologice și biologice de rahitism florid, la care anamneza cu privire la dozele profilactice de vitamina D este negativă.

Obiectivele tratamentului vizează:

- Prevenirea sau corectarea deformărilor scheletice rahitice şi a hiperparatiroidismului reactiv;
- Prevenirea şi corectarea hipocalcemiei şi a simptomelor legate de aceasta (tetanie până la moarte subită);
- Asigurarea creşterii şi dezvoltării normale.

Regimul de viaţă şi alimentaţia sunt identice ca şi la profilaxie. Sugarul nu va fi încurajat să stea în șezut precoce sau să se ridice în picioare şi să meargă până la stabilizarea bolii. Va purta ghete cu susţinător plantar sau va merge cu piciorul gol (când este posibil). Apariţia deformărilor osoase mari la membrele inferioare după vârsta de 2 ani impune efectuarea consultului ortopedic.

Scheme de tratament curativ

- **în formele uşoare şi medii:** 2000 - 4000 UI/zi p.o, 6-8 săptămâni, cu revenire ulterioară la dozele profilactice;
- **în formele grave** (cu hipocalcemie manifestă, malabsorbţie): 3 doze stoss X 100000 UI im la interval de 3 zile, apoi 200000 UI peste 1 lună p.o sau i.m.

Terapia cu Calciu: doza recomandată = 50-80 mg/kgc/zi.

- în forme comune: timp de 3-4 săptămâni;
- în forme hipocalcemice: 6-8 săptămâni.

Practic, la copiii sub 5 ani se administrează 500 mg/zi p.o, iar la cei peste 5 ani 1000 mg/zi.

- în formele hipocalcemice severe: iniţial calciu în perfuzie, apoi p.o 20 mg Ca elemental/kgc/zi sau 2 ml Ca gluconic 10%/kgc, 6-8 săptămâni, uneori mai mult.

În timpul tratamentului se va urmări dacă nu apar semne de intoxicaţie cu vitamina D: inapetenţă, vărsături, polidipsie, poliurie, constipație, agitaţie/apatie, calciurie/24 ore peste 5 mg/kgc/zi, calcemie peste 10,5 mg/dl.

În caz de intoxicaţie cu vitamina D se recomandă:

- întreruperea aportului de vitamina D;
- suprimarea calciului medicamentos;
- reducerea la minimum a alimentelor bogate în calciu;
- evitarea expunerii la soare.

Efectele tratamentului sunt:

- ameliorarea semnelor clinice în 2-4 săptămâni;
- normalizarea biochimică în 2-4 săptămâni;
- normalizarea sau ameliorarea radiologică în 3-6 săptămâni.

Hipervitaminoza D este o urgenţă medicală, necesitând întreruperea imediată a aportului de vitamina D şi de calciu medicamentos, reducerea la minimum a alimentelor bogate în calciu, evitarea expunerii la soare, precum şi monitorizarea funcției renale. În cazuri grave: perfuzii diuretice (perfuzie cu ser fiziologic și administrare de Furosemid 1 mg/kg, la interval de 6-8 ore) pentru creşterea eliminărilor urinare de calciu, chelatori de calciu (hidroxid de aluminiu, versenat de sodiu) pentru scăderea absorbției intestinale a calciului .

Vindecarea rahitismului se face „în trepte”:

- în 7-10 zile se normalizează modificările biochimice, cu excepția fosfatazelor alcaline serice, care se mențin la valori crescute atât timp cât persistă modificările radiologice;

- vindecarea radiologică începe după 2-3 săptămâni și durează circa 4-6 săptămâni;

- semnele clinice osoase dispar ultimele, după câteva luni, chiar 1-2 ani de la inițierea tratamentului;

Vindecarea poate fi fără sechele sau cu defecte în remanierea osoasă (lărgirea metafizară în formă de „flacon Erlenmeyer"; incluzie de ţesut condroid în apropierea liniei de osificare, migrând spre diafiză; încurbare diafizară cu concavitate internă sau externă, lăgirea şi proeminarea condilului tibial intern bilateral asemănător bolii BLOUNT; macrocranie persistentă; deformări osoase mari, mergând până la nanism rahitic).

În cazul vindecării cu defect, se recomandă după vârsta de 1 an cura heliomarină, iar după vârsta de 3-5 ani corecţia ortopedică.

Evoluție

Evoluţia rahitismului carenţial este în general favorabilă după aplicarea în timp util a schemei terapeutice corecte cu vitamina D şi calciu, precum şi prin influenţarea factorilor favorizanţi asociaţi. Vindecarea rahitismului se produce lent, în medie în 3-6 luni, semnele osoase dispărând după mai multe luni sau chiar 1-2 ani de la începutul tratamentului.

Dacă normalizarea biologică şi semnele de vindecare radiologică nu s-au instalat după 4 săptămâni, se poate suspecta un rahitism vitamino-D rezistent.

Netratat, rahitismul conduce la:

- **consecinţe imediate:**
- infecţii bronhopulmonare cu evoluție trenantă și recidivantă;
- dezvoltare psiho-motorie necorespunzătoare, pseudoparalizii;
- tetanie, laringospasm, convulsii (sugar mic);
- **consecinţe tardive:**
- modificări osoase ale genunchiului (varum/valgum) şi bazinului (coxa vara cu distocie la gravide);
- nanism definitiv.

Prognostic

Profilaxia corectă a manifestărilor rahitice reprezintă cel mai bun factor de prognostic în rahitismul carenţial.

Diagnosticarea precoce a bolii şi tratamentul corect influenţează prognosticul. Cazuri cu prognostic nefavorabil pot fi următoarele:

- cazurile complicate cu infecţii bacteriene (pulmonare şi otice);
- cazurile complicate cu alte carenţe nutriţionale;
- cazurile cu tetanie rahitigenă;
- cazurile diagnosticate şi tratate tardiv.

VII.2. TETANIA

Șef lucrări dr.Dana-Teodora Anton-Păduraru

Definiție

Tetania reprezintă o stare de hiperexcitabilitate patologică a sistemului nervos central şi periferic, ca urmare a modificărilor extracelulare ionice implicate în funcţia neuronilor şi a nervilor periferici.

Fiziopatologie

Excitabilitatea neuro-musculară depinde de concentraţia serică a electroliţilor.

Următoarele situaţii biologice realizează hiperexcitabilitate:

- scăderea calciului:
  - semnele de hiperexcitabilitate pot să apară la valori ale calciului total sub 7 mg% şi ale calciului ionic sub 3 mg%;
  - semnele sunt întotdeauna prezente când calciul total este sub 5 mg% şi calciul ionic sub 2,5 mg%.
- scăderea magneziului sub 1 mg%;
- scăderea ionilor de hidrogen (alcaloză, pH peste 7,4);
- creşterea concentrației potasiului.

Clasificare clinică

▪***Tetanie Manifestă:*** bolnavul prezintă convulsii, spasm carpopedal, parestezii.

▪***Tetanie Latentă (Spasmofilie):*** manifestarea motorie este declanşată de ischemie, hiperpnee, stimulare electrică/mecanică.

Clasificare etiologică

▪***Tetanie Hipocalcemică***

Factorii favorizanţi ai tetaniei hipocalcemice sunt: alimentaţia artificială, anotimpul neînsorit, prematuritatea, infecţii neonatale, nefropatiile, suferinţa mezo- şi diencefalică.

a) tetanii hipocalcemice paratiroidiene:

- hipoparatiroidism tranzitoriu al nou-născutului,
- hipoparatiroidism congenital primar,
- hipoparatiroidism secundar,
- pseudo- şi pseudo-pseudoparatiroidism (rezistenţa organelor ţintă la parathormon).

b) tetanii hipocalcemice prin deficit de vitamină D sau anomalii metabolice ale vitaminei D:

- rahitism carenţial;
- rahitism steatoreic secundar;
- rahitism vitamino-D rezistent.

▪***Tetanii Hipomagneziemice***

- valorile magneziului şi calciului sunt scăzute;

- hipocalcemia se datorează eliberării reduse de parathormon endogen, alterării răspunsului organelor ţintă la parathormon şi posibil alterării absorbţiei gastro-intestinale a calciului.

▪***Tetania Normocalcemică***

- valoarea calciului total este normală;
- valoarea calciului ionic este scăzută;
- în această situaţie se poate încadra şi tetania psihogenă a copilului mare cu calciu normal.

▪***Alte cauze care pot determina tetanie:*** alcaloză, hipernatremia + deficitul de potasiu (sindrom Conn), postacidotic (diaree gravă), insuficienţă renală cronică, transfuziile cu sânge citratat în cantitate mare.

Tablou clinic

Tetania Manifestă

- manifestări senzitive: parestezii periferice;
- manifestări motorii: spasme sau contracturi musculare la nivelul musculaturii striate şi netede.

Manifestările sistemului nervos central sunt reprezentate de convulsii tonice, clonice, tonico-clonice, cu pierderea conştienţei de scurtă durată, dar cu caracter recurent; mai dese primăvara şi toamna.

Manifestările motorii localizate cu afectarea sistemului periferic sunt contracturi localizate la un bolnav cu starea de conştienţă păstrată şi anxietate. Acestea sunt:

- spasmul carpopedal: se caracterizează prin prezenţa mâinii de mamoş (fig.nr.7.2), a membrelor inferioare cu contractură în extensie şi a adducţiei articulaţiei tibio-tarsiene;

Fig. nr.7.2. Mână de mamoş

- laringospasmul: dispnee inspiratorie, cornaj/stridor laringian, apnee;
- contracţia muşchilor feţei, contractura orbicularului buzelor (aspect de "bot de peşte");
- bronhospasm;
- gastrospasm: vărsături cronice, dureri colicative;
- spasmul sfincterului vezical cu retenţie acută de urină.

Tetania Latentă (Spasmofilia)

Semnele clinice generale sunt reprezentate de:

- nervozitate, tulburări de comportament;
- irascibilitate, labilitate, agitaţie;
- opresiune toracică, ticuri, tresărire;
- astenie, cefalee, vertij;

- episoade confuzionale, dureri abdominale;
- insomnii, somn agitat, transpiraţii;
- semne cardio-vasculare: hipertensiune arterială, tahicardie;
- semne respiratorii: tahipnee superficială.

Evidenţierea tetaniei latente se face prin:

- mijloace de stimulare ischemică**:** semnul Trousseau constă în aplicarea manşetei tensiometrului 3 minute la o presiune medie şi urmărirea apariţiei manifestărilor motorii;

- mijloace de stimulare mecanică a nervilor periferici (percuţie):

- stimularea nervului facial - semn Chvosteck;
- stimularea nervului peronier -semn Lust (dorsiflexia şi abducţia piciorului);
- stimularea apofizei orbitare - semn Weiss (orbicularul pleoapei superioare).

- mijloace de stimulare electrică: semnul Erb reprezintă răspunsul nervilor motori la stimularea electrică cu curenţi galvanici de intensitate mai mică decât cea fiziologică.

Explorări paraclinice

Electromiograma evidenţiază :

- potenţiale repetitive de repaus spontane sau după facilitare prin ischemie sau hiperpnee ;
- potențiale de acţiune: dublete, triplete, multiplete.

Investigatiile biochimice sanguine evidenţiază următoarele modificări :

- valori scăzute ale calciului total şi ionic;
- magneziul scăzut;
- fosforul scăzut (rahitism) / crescut (reacţie paratiroidiană);
- fosfataza alcalină crescută;
- pH-ul sanguin crescut (alcaloză);
- inograma: hiponatremie, hiperpotasemie;
- parathormon (PTH) scăzut;
- 25-OH colecalciferol şi 1,25(OH)2 scăzute;
- calciurie şi fosfaturie prezente;
- radiografia de schelet: evidenţiază leziuni de rahitism / osteoporoză.

EKG este utilă în diagnosticarea rapidă a bolii şi ulterior în monitorizare. Semnele electrocardiografice de hipocalcemie sunt:

- prelungirea intervalului QT;
- undă T înaltă, ascuţită, simetrică;
- raportul T /R-R $\geq 0,5$.

Tratament

Tratamentul cuprinde:

▪ măsuri nespecifice în criza convulsivă:

- permeabilizarea căilor aeriene
- oxigenoterapie
- rar: anticonvulsivante (Diazepam 0,3-0,5 mg/kgc iv lent).

▪ tratament de urgenţă:

a. TETANIA HIPOCALCEMICĂ
- calciu gluconic 10% 2 ml/kgc/doză diluat în părţi egale cu Glucoză 5% iv lent, în 10-15 minute. Se continuă perfuzia până la dispariţia semnelor clinice şi electrocardiografice. Se va controla alura ventriculară care trebuie menţinută peste 80 bătăi/minut; în caz de bradicardie se întrerupe administrarea calciului.

b. TETANIA HIPOMAGNEZIEMICĂ
-sulfat de magneziu 20% i.v. 0,5 mg/kg/zi fracţionat în 3 prize.

- tratament de fond

a. TETANIA HIPOCALCEMICĂ
- calciu oral (Calciu lactic, Calciu efervescent, Calciu Sandoz, Calciu kids) 0,5-1 g/m^2/zi , 3-6 săptămâni, până la normalizarea biochimică a calciului şi normalizarea radiologică. Doza se ajustează prin determinări repetate ale calcemiei şi calciuriei, astfel încât să rămână între 8-10 mg%, respectiv 6-8 mg/kgc/zi.

b. TETANIA HIPOMAGNEZIEMICĂ
- preparate pentru administrare orală: Glucomag, Glutamolactat de Magneziu, Magne B6, Magnerot, B complex + Magneziu 0,5-2 g/zi sau 0,5 – 1mEq/kg/zi.

În formele cu hiperparatiroidism se recomandă dihidrotahisterol (AT10, Tachystin) 0,2-1 mg/zi, maximum 1,5 mg/zi.

VII.3. MALNUTRIȚIA

Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
Șef lucrări Dr. Dana Teodora Anton Păduraru

Definiție

Malnutriţia reprezintă o tulburare cronică a stării de nutriţie datorită dezechilibrului între aportul nutritiv (caloric şi/sau proteic) şi necesităţile organismului pentru asigurarea creşterii, dezvoltării armonioase şi îndeplinirea funcţiilor specifice. Se caracterizează prin greutate mică în raport cu vârsta, iar în formele cronice prin greutate mică în raport cu talia (> 2DS).

Alături de deficienţele majore în nutrimente apar şi carenţe vitaminice şi săruri minerale determinând anemie carenţială, rahitism, avitaminizare. Jumătate din stările de malnutriţie se instalează în primele 6 luni de viaţă, interferând cu dezvoltarea SNC.

Terminologie

Malnutriţia (anglo-saxon) sau distrofia (francez) definesc stările de subnutriţie prin aport alimentar deficitar calitativ şi/sau cantitativ.

Carenţa alimentară poate fi protein-calorică (marasm) sau exclusiv proteică (kwashiorkor).

Malnutriţia se clasifică în:

1. Malnutriţie primară
2. Malnutriţie secundară

1. Malnutriția primară (falimentul creşterii "failure to thrive") se caracterizează prin: malnutriţia fetală (greutate şi talie mică la naştere), aport alimentar corect, prognostic sever, se asociază frecvent cu deficitul mental.

Cauze: malformaţii grave (renale, digestive), boli genetice (cromozomiale, metabolice), infecţii fetale (toxoplasmoză, lues, infecție cu citomegalovirus).

2. Malnutriția secundară (exogenă) se datorează deficitului de aport alimentar calitativ/cantitativ protein-caloric sau proteic, are un prognostic bun prin corectarea cauzei şi aportului nutriţional şi nu produce deficite mentale.

Clasificarea malnutriţiei (secundare) (OMS) include clasificarea Gomez (1956), astfel:

I. Malnutriţie moderată:
- uşoară (distrofia grad I) hipotrofia "copil slab"
- medie (distrofia grad II)

II. Malnutriţie severă (distrofia grad III)
- malnutriţie protein-calorică (MPC) severă (marasm, atrepsie)
- malnutriţie proteică (MP) severă:
  - forma acută (Kwashiorkor)
  - forma cronică (Kwashiorkor marasmic).

Patogenia malnutriţiei protein-calorice

Inițial, privarea organismului de substanțe nutritive va duce la fenomene reversibile de slăbire, caracteristice formelor uşoare şi medii de MPC. În formele severe consecinţele sunt grave: regresarea tuturor activităţilor metabolice, scăderea toleranţei digestive, scăderea apărării la infecţii.

Lipsa severă de aport caloric şi proteic va determina hipoglicemie, scăderea aminoacizilor în ser cu apariția reacţiei pancreatice reprezentată de hipoinsulinism (principala modificare endocrină în inaniţie) ce va determina scăderea insulinei periferice şi apariţia reacţiilor adaptative: mobilizarea acizilor graşi din ţesutul adipos spre ficat, scăderea utilizării glucozei în muşchi, iar sinteza de proteine la nivel hepatic este asigurată prin sacrificarea proteinelor din muşchi. Stresul carenţial stimulează suprarenala, cu creşterea secreţiei de adrenalină şi stimularea axului hipotalamo-hipofizar, cu creşterea cortizolului care acţionează în sinergie cu hipoinsulinismul şi măresc: autofagia musculară, gluconeogeneza din aminoacizi, scădere marcată a glucozei la nivel celular (disponibilă doar pentru SNC; creierul - „organ nobil").

Consecinţele clinice ale malnutriţiei sunt: diminuarea proceselor de creştere şi dezvoltare până la oprirea multiplicărilor celulare cu topirea ţesutului adipos şi a maselor musculare şi apoi a creşterii scheletice, topirea timusului, a foliculilor limfatici cu afectarea imunităţii mediate celular, încetinirea circulaţiei, bradicardie, tendinţă de colaps, prăbuşirea toleranţei digestive.

Infecţia este al II-lea cerc vicios în malnutriţia severă și reprezintă principala cauză de deces, prin: inapetenţă, pierderi digestive (diaree), catabolism crescut (boli febrile), reducerea eficienţei utilizării metabolice a principiilor nutritive, pierderi urinare crescute de azot, K, Mg, Zn, P, vitamine A, C, B_2. În lipsa aportului exogen de compensare (proteinele - absolut necesare după 48-72 ore), apare sindromul kwashiorkor-like.

Patogenia malnutriției proteice

Forma acută (kwashiorkor tipic) apare după 6-8 luni în condiţiile diversificării cu aport caloric normal, dar lipsit de proteine. Depozitele de ţesut adipos sunt neconsumate, statura este normală; se caracterizează prin pierderea severă a proteinelor hepatice, musculare, pancreatice, a serumalbuminelor, deficit de proteine şi K intracelular, infiltraţie grasă hepatică. Dacă intervine infecţia se produce reducere marcată a albuminei (sinteză hepatică deficitară) cu retenţie hidrosalină și apariția edemelor.

Forma cronică se caracterizează prin: aport caloric suficient, secreţie normală de insulină, care favorizează hipogeneza, reduce nivelul aminoacizilor plasmatici, reduce eliberarea aminoacizilor din muşchi. Consecinţele sunt: scăderea serumalbuminelor cu apariția edemelor, scad apoproteinele, depozitarea grăsimilor în ficat; clinic se manifestă prin edeme, hepatomegalie (steatoză hepatică), modificări ale fanerelor şi tegumentelor (zone de hipo- sau hiperpigmentare, fisuri), diaree (atrofie vilozitară), predispoziţie la infecţii.

Bilanțul nutrițional și aprecierea malnutriției

Criterii antropometrice

- Metoda percentilelor (valori normale 10-90);
- Metoda derivaţiilor standard (valori normale +/- 2 DS);
- Indicele ponderal (IP).

IP = greutatea reală a copilului / greutatea ideală (G unui copil de aceeaşi vârstă situată pe percentila 50 a curbei de creştere).

După valorile IP există trei grade de MPC (Gomez):

- gradul I: IP = 0,89-0,76;
- gradul II: IP = 0,75-0,60;
- gradul III: IP = 0,60.

IP de 0,90 = subponderal sau copil cu risc de malnutriţie.

În malnutriţia proteică există 2 grade:

- grad I: IP = 0,8-0,6 – kwashiorkor;
- grad II: IP = 0,6 - kwashiorkor marasmic.

Indicele nutriţional (IN) (indice de slăbire) = greutatea reală/greutatea corespunzătoare taliei.

După acest indicator există 3 grade de malnutriţie:

- grad I: IN = 0,89-0,81;
- grad II: IN = 0,80-0,71;
- grad III: IN = 0,70.

Perimetrul cranian (PC) - evidenţiază fidel creşterea în primii 2 ani.

Perimetrul braţ mediu (măsoară la 14 distanţa dintre acromion şi olecran) - patologic - sub 13 cm - valabil la copilul peste 2 ani.

Tabel 7.2. Clasificarea graduală a malnutriţiei

CRITERII	MPC gr. I	MPC gr. II	MPC gr. III
IP-IN deficit ponderal	IP=0,90-0,76 IN=0,90-0,81 Deficit	IP=0,75-0,76 IN=0,80-0,71 Deficit ponderal 25-40%	IP sub 0,60 IN sub 0,70 Deficit ponderal peste 40%
Talia	Normală	Normală	Scăzută
Curba ponderală	Staţionară	Descendentă în trepte	Descendentă continuu
Ţesut adipos	Diminuat - abdomen, torace	Aproape dispărut - torace şi abdomen, redus membre	Absent - trunchi, membre, faţă (facies bătrân)
Pliu cutanat abdominal	Sub 1,5	0,5 cm	Sub 0,5 cm
Tegumente	Normal colorate	Palide	Tulburări trofice - piele zbârcită, cenuşie, fese cu aspect de pungă tabagică, eritem fesier, escare
Aspect	Sugar slab	Foarte slab	Faţă triunghiulară, şanţ nazogenian adânc, bărbia ascuţită, buze subţiri, frunte încreţită, privire vioaie, abdomen destins de volum, uneori edeme
Activitate motorie şi neuropsihică	Normală	Hipotonie musculară Vioiciune parţial păstrată	Apatic, hiporeactiv
Toleranţa digestivă	Normală/uşor scăzută, apetit normal	Scăzută, apetit scăzut	Compromisă,diareea de foame sau infecţioasă
Rezistenţa la infecţii	Uşor scăzută	Scăzută	Prăbuşită
Activităţi metabolice	Consum de O_2 normal sau uşor crescut	Metabolism înfometare (scade consum O_2, scade metabolismul bazai, hipotermie, IC)	Homeostazie total perturbată, hipotermie, bradicardie, colaps
Reversibilitate	Reversibilă	Reversibilă	Greu reversibilă
Prognostic	Bun	Favorabil	Rezervat

Adaptat după *Ciofu E., Ciofu C, 2002.*

Investigații biochimice:

1. **Investigaţii pentru diagnosticarea infecţiilor:** hemoleucogramă, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, sumar urină, urocultură, coprocultură, hemocultură, examen coproparazitologic, radiografie pulmonară, examen ORL.

2. Evaluarea capitalului proteic: proteine serice, creatinină urinară, raport aminoacizi neesenţiali/aminoacizi esenţiali prin cromatografie, enzime plasmatice (unele scăzute secundar deficitului proteic, altele crescute datorită leziunilor tisulare - transaminaze, hidrolaze).

3. Constante homeostatice și electroliți: glicemie, lipide, colesterol.

4. Oligoelemente şi vitamine: Fe, Zn, Cu, P, K, Ca, Na, K, ASTRUP, RA.

5. Status imunologic: *imunitatea celulară* - limfocite sub 1500/mmc, scăderea limfocitelor T, a interferonului, lipsa de răspuns la IDR tuberculină; *imunitatea umorală* - IgA scăzute (IgA secretorii), IgM - crescute, IgG scăzute, scăderea complementului C3.

6. Intoleranţe secundare la dizaharide, IPLV, gluten - biopsie intestinală.

Alte investigații pentru identificarea afecțiunii de bază care a determinat malnutriția: testul transpiraţiei prin metoda iontoforezei (fibroza chistică), testele serologice pentru boala celiacă, evaluarea funcţiei tiroidiene, renale, hepatice, etc.

Tratamentul malnutriției

Profilaxia malnutriţiei: alimentaţia naturală în primele 4-6 luni, alimentaţie artificială cu formule de lapte adaptate, introducerea alimentației complementare cel mai devreme la 4 luni și cel mai târziu la 6 luni, respectarea calendarului imunizărilor, tratarea corectă a infecțiilor, asigurarea condițiilor optime de viață și identificarea și dispensarizarea corectă a copiilor cu risc crescut.

Formele uşoare de malnutriție se tratează la domiciliu printr-o raţie alimentară corespunzătoare vârstei - creşterea raţiei proteice cu 0,5-1 g/kg/zi, deci suplimentarea cu 20-30 kcal/kg/zi, în paralel cu corectarea cauzelor: hipogalactia mamei, diete hipocalorice, orarul meselor, diversificare incorectă. Recuperarea este rapidă în 1-2 săptămâni.

Managementul nutrițional pentru recuperarea malnutriției de gradul II-III.

Recuperarea MPC gradul II şi III se realizează în spital, sub supraveghere medicală și cuprinde următoarele etape:

1. Corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și acido-bazice, tratamentul cauzei și a complicaţiilor infecţioase asociate.

2. Recuperarea nutrițională prin dietă în funcție de toleranța digestivă, în corectarea sindromului carenţial (anemie, rahitism, hipovitaminoze, etc).

Se începe cu un aport caloric minim care să asigure copilului o curbă ponderală staționară de 80 cal/kg/zi, iar ulterior se crește progresiv rația calorică până se va atinge rația calorică optimă care să-i asigure creșterea.

Raportul optim între aportul proteic și necesarul caloric este: 1 g de proteine din rația alimentară zilnică va corespunde la 35-40 calorii.

Necesarul de proteine (P) care vor asigura recuperarea malnutriției este de 3g/kg/zi.

Recuperarea malnutriției se realizează prin realimentarea cu o formulă de lapte dietetică (delactozată, hipoalergenică, cu trigliceride cu lanț mediu) în funcție de toleranța digestivă și de cauza malnutriției.

Rația calorică optimă și necesarul de proteine se calculează în funcție de greutatea sugarului – ***Sugarul cu malnutriție are vârsta greutății sale!*** Preparatele nutriționale se introduc progresiv, astfel încât necesarul optim de proteine și calorii să se realizeze în aproximativ 14 zile. Necesarul optim de calorii la care trebuie să se ajungă progresiv se asigură prin suplimentarea cu glucoză, ulei vegetal la preparatele dietetice. Pe perioada realimentării se folosește calea parenterală pentru

asigurarea aportului de glucide (G), aminoacizi (AA), lipide (L), în vederea completării necesarului caloric. Concomitent se tratează infecţiile, hipoproteinemia, anemia, carenţele plurivitaminice.

Exemplu de calculare a raţiei calorice la sugarul cu malnutriție.

Sugar cu malnutriție protein-calorică gradul III cu o greutate de 4 kg.

- necesar proteic 3g/kg/zi
- total grame de proteine – 3 gr x 4 kg = 12 g/zi
- necesarul de calorii – 12 g x 35(40) gr = 420 (480) cal/zi.

Exemple de preparate cu conţinut caloric crescut care pot fi administrate oral/sonda nazo-gastrică - valori nutriționale medii la 100 ml:

- Infasource –100 kcal, 2.6 g P, 10.3 g G, 5.4 g L (la copilul 0-2 ani)
- Fresubin Hepa: 4 g P, 17,9 g G, 4,7 g L, 130 cal, sărac în lactoza, nu conţine gluten;,
- Infatrini: 2,6 g P, 10,5 g G, 5,4 g L.

Criterii de monitorizare a recuperării malnutriției:

- Normalizarea aspectului scaunelor (sub 100-150 g/zi).
- Curba ponderală - se reia lent după 2-3 săptămâni de la refacerea toleranţei digestive şi atingerea valorii optime a raţiei calorice şi proteice (la începutul tratamentului este posibilă o scădere a curbei ponderale - refacerea echilibrului hidroelectrolitic, după dispariţia edemelor).
- Redresare imunitară la 25-30 de zile de la iniţierea terapiei dietetice.
- Normalizare histochimică a mucoasei intestinale după 3-4 luni.

VII.4. SINDROMUL DE MALABSORBTIE

Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir

Dr. Maricel Burlacu

Definiție

Sindromul de malabsorbție (SM) cuprinde o multitudine de afecțiuni digestive diferite din punct de vedere etiopatogenic, dar care se caracterizează din punct de vedere fiziopatologic prin alterarea transferului de principii nutritive (proteine, lipide, glucide, oligoelemente, vitamine) din tubul digestiv în circulație, care cuprinde atât **maldigestia,** cât şi **malabsorbţia propriu-zisă.**

Digestia reprezintă procesul prin care substanţele nutritive (proteinele, lipidele şi glucidele) sunt prelucrate până la forma de produşi simpli, asimilabili la nivel intraluminal (marginii în perie). **Absorbţia** este procesul prin care produşii de digestie, vitaminele, mineralele şi apa traversează mucoasa intestinului subţire la nivelul enterocitului. Ulterior, aceştia sunt transportaţi pe cale sanguină şi limfatică spre ţesuturi.

Mecanismele fiziopatologice ale malabsorbţiei intestinale sunt complexe, multiple şi intricate. Cele două procese principale ale sindromului de malabsorbţie pot fi afectate împreună

sau separat, iar absorbţia poate fi afectată primar sau secundar maldigestiei. Cauzele care stau la baza acestor mecanisme sunt digestive şi extradigestive. Malabsorbția poate fi generalizată sau selectivă (pentru un singur principiu nutritiv), primară sau secundară.

Clasificarea fiziopatologică a SM

Compartimentele anatomice şi funcţionale în care se desfăşoară digestia şi absorbţia stau la baza clasificării fiziopatologice a SM.

I. Anomalii ale fazei intraluminale - digestie inadecvată:

A. insuficienţa pancreatică exocrină prin:

a. *insuficienta dezvoltare a pancreasului la nou-născut şi prematur;*
b. *insuficienţă pancreatică generalizată ereditară:*
   - fibroza chistică (mucoviscidoza) – cea mai importantă entitate;
   - sindromul Schwachmann-Diamond (insuficienţă pancreatică + trombocitopenie + anemie + disostoză metafizară);
   - sindromul Pearson (insuficienţă pancreatică + anemie sideroblastică);
   - pancreatită cronică;
   - malnutriţie protein-calorică;
   - pancreatectomie;
   - tumori;
c. *hipersecreţie acidă: sindrom Zollinger-Ellison;*

B. insuficienţa solubilizării micelare (emulsionarea grăsimilor) şi a **penetraţiei stratului fix** (bariera preenterocitară) de către lipide.

Solubilizarea micelară a lipidelor se face prin intervenţia acizilor biliari şi a sărurilor biliare. Miceliile parcurg stratul fix (bariera principală în absorbţia lipidelor), contactând apoi pe o suprafaţă foarte mare membrana stratificată a marginii în perie.

Deficienţa în acizi biliari şi săruri biliare determină steatoree, care apare în:

a. *boli hepatice:*
   - la nou-născut şi sugar: hepatită neonatală, atrezie de căi biliare, chistul de coledoc, nutriția parenterală totală;
   - la copilul mare: hepatită cronică activă, deficit de alfa1-antitripsină, ciroză hepatică.
b. *boli ale intestinului subţire:* sindromul intestinului scurt (rezecţia ileonului terminal), rezecţia valvei ileocecale, sindromul de stază intestinală, boala Crohn (mai rar steatoree), sindrom de poluare bacteriană.

II. Boli cu leziuni ale mucoasei intestinale (tulburări de transport ale enterocitelor), dintre care mai importante sunt:

- boala celiacă (intoleranţa la gluten);
- sensibilizare la proteinele din laptele de vacă şi soia;
- giardiaza - infestarea cronică cu Giardia lamblia,

urmate de boli rare: sprue tropical, diareea netratabilă a sugarului, enterita de iradiere, boala Whipple, medicamente, colita inflamatorie, enteropatia exsudativă.

III. Defecte izolate de absorbţie prin mucoasă (malabsorbţie selectivă) pentru:

a. aminoacizi: - cistinuria;
- boala Hartnup;

b. carbohidraţi:
- malabsorbţia congenitală la glucoză şi galactoză;
- deficienţa congenitală a lactazei;
- deficienţa congenitală a sucrazei-isomaltazei;
- malabsorbţie secundară la carbohidraţi;

c. electroliţi:
- diaree clorată congenitală;
- acrodermatita enteropatică;
- hipomagneziemia familială;

d. vitamine:
- rahitismul vitamino-D rezistent;
- malabsorbţia congenitală a vitaminelor (vitamina B12, acidul folic).

IV. Anomalii ale proceselor enterocitare intracelulare: a-beta-lipoproteinemia.

V. Anomalii postenterocitare: limfangiectazia intestinală.

Cele mai cunoscute cauze de malabsorbţie la copil sunt: boala celiacă, intoleranţa la proteinele alimentare, infestarea cronică cu lamblia, iar dintre bolile cu maldigestie/malabsorbţie: fibroza chistică cu insuficienţă pancreatică exocrină.

Patogenie

SM se caracterizează prin perturbarea proceselor de absorbţie şi secreţie a apei şi electroliţilor, la care se adaugă:

- reducerea activităţii enzimatice din „marginea în perie”;
- leziuni morfologice ale mucoasei – aplatizarea vilozitară;
- insuficienţa pancreasului exocrin;
- mecanisme alergice şi imunologice complexe date de absorbţia moleculelor antigenice;
- insuficienţa sărurilor biliare şi efectul iritant al acizilor biliari la nivelul colonului;
- dismicrobism – cu ascensiunea florei şi malabsorbţia de lipide;
- suprainfectarea cu lamblia;
- implicarea hormonilor intestinali – peptide vasoactive;
- hiperperistaltism prin prostaglandine.

Tabloul clinic

Indiferent de mecanismul de producere sau de etiologia SM, consecința finală a malabsorbției intestinale este malnutriția sau falimentul creșterii.

Semne de malnutriţie

- bolnavii prezintă retard inițial ponderal, ulterior și statural, cu modificări ale curbei ponderale (curbă ponderală plată sau descendentă);

- diminuarea sau topirea paniculului adipos şi a maselor musculare (membre subţiri cu abdomen mărit de volum);
- paloarea tegumentară, iar într-un stadiu mai avansat, tulburări cutanate şi ale mucoaselor, edeme, tulburări de comportament.

Semne digestive caracterizate prin diaree cronică cu scaune modificate calitativ, cu diverse aspecte:

- scaune moi sau păstoase cu aspect lucios (steatoree);
- scaune lichide, semilichide cu pH acid (3-5,5) (în fermentaţie, maldigestie sau malabsorbţia glucidelor);
- scaune cu miros fad sau fetid cu pH alcalin (≥ 8) (hipersecreţie şi putrefacţie);
- scaune cu reziduuri alimentare celulozice în colopatii, gleroase în iritaţie recto-sigmoidiană sau colonică, cu puroi în procese inflamatorii.

Uneori semnele digestive pot fi şterse, cu anorexie, apetit capricios, scaune rare cu volum mare, lucioase, moi, adesea cu miros acid, rareori grăsoase.

Variabilitatea scaunelor este proprie numeroaselor forme de diaree cronică:

- pusee de scaune lichide, fetide, gleroase variabil – apar în sindromul de colon iritabil;
- crizele de fermentaţie sau putrefacţie – întâlnite în sindromul celiac, pe fond de scaune abundente şi grase;
- crizele de „diarei lichide" în enterocolite;
- prezenţa de sânge în scaun în rectocolita hemoragică şi boala Crohn.

Diagnostic pozitiv

Un element caracteristic îl constituie discordanţa între starea de nutriţie deficitară, volumul normal al alimentelor ingerate şi volumul mare al scaunelor, ca şi modificările de consistenţă a acestora.

Răsunetul nutriţional reflectă dovada gravităţii bolii, oferind două situaţii distincte:

1. curba ponderală în scădere – însoţită de diaree cu scaune voluminoase şi grăsoase (steatoree) la care se adaugă semne clinice de anorexie, balonări abdominale şi semne de denutriţie şi care permit a evoca:

a. insuficienţă pancreatică externă (fibroza chistică, sindromul Schwachmann);
b. malabsorbţia – reprezentată în special de boala celiacă;
c. diaree cu hipersecreţie lichidiană, scaune cu mucus, puroi şi chiar sânge, care evocă enterocolita purulentă, boala Crohn şi rectocolita hemoragică.

2. curbă ponderală satisfăcătoare în sindromul de colon iritabil, dispepsie.

Investigații de laborator

I. Examene de sânge: anemie feriprivă, hipoproteinemie cu hiposerinemie, hipocalcemie, acid folic seric, vitamina B12 serică scăzute.

II. Examene de scaun:

- steatoree sub regim normal: steatoreea depăşeşte rar 10 g/zi, coeficientul de absorbţie a grăsimilor este între 70-85%;

  Valori normale ale steatoreei: sugar ≤ 3,5 g/kg/zi, copil mic ≤ 4 g/kg/zi;
- corpi reducători: prezenţi (reacţia Clinitest, reacţia Benedict);
- excreţia de acizi graşi volatili: crescută;

- acidul lactic crescut, creatoree moderată (1-2g/zi).

III. Suc pancreatic – dozajul enzimelor.

IV. Teste indirecte pentru maldigestie şi malabsorbţie, care vizează principalele principii nutritive:

A. Teste pentru malabsorbţia grăsimilor

a. identificarea steatoreei: cantitativ – dozare grăsimi, calitativ – coloraţie Sudan.

Se realizează determinarea cantitativă în scaun a lipidelor comparată cu ingestia de lipide după colectarea scaunelor timp de 4 zile.

În mod normal, eliminarea de lipide nu depăşeşte: la sugar – 15% din ingestie, iar la copilul mare – 10% din ingestie.

b. măsurarea carotenului seric – în malabsorbţia lipidelor nivelul carotenului seric este scăzut, sub 58 μg/dl (normal >100 μg/dl).

B. Malabsorbţia glucidelor – se explorează prin teste specifice de toleranţă la dizaharide:

- **testul de toleranţă la lactoză;**
- **testul de toleranţă la zaharoză (sucroză);**
- **testul de toleranţă la monozaharide (glucoză);**

Testele de toleranţă orală constau în administrarea orală de 1-2 g/kg din dizaharidul sau monozaharidul testat sub formă de soluţii 10%, după un post de 6-8 ore. Se determină glicemia à jeun şi la 15, 30, 60, 120 minute.

Testul este normal când glicemia creşte la 60 minute în medie cu 20 mg/dl după sucroză sau lactoză şi cu 50 mg/dl după încărcarea cu glucoză.

Testul este patologic când apar semne digestive (crampe abdominale, meteorism abdominal, diaree acidă) după 60 minute, iar curba glicemiei este plată sau arată creşteri nesemnificative până la 20 mg/dl.

- **testul de măsurare a H_2 în aerul expirat (Breath Hydrogen Test) -** măsoară concentraţia de H2 în aerul expirat după încărcare orală.

  Tehnica: după un post de 8 ore (sugar 6 ore) se administrează sub formă de soluţii 10%:
  - monozaharid (glucoză, fructoză, galactoză) 1 g/kg, maxim 25 g;
  - dizaharid (lactoză, sucroză) 2 g/kg, maxim 50 g.

Se determină H_2 expirat la 30 minute, timp de 120 minute, prin metoda cromatografiei gazoase separatorii. Testul este patologic când H_2 expirat este mai mare de 20 ppm (exprimat în părţi per milion) în primele 2 ore după ingestie.

- **biopsia intestinală** – determinări imuno-histo-enzimatice de dizaharidaze (lactaza, sucraza, maltaza) prin metode calitative (precipitarea enzimei pe substrat) sau metode cantitative (dozare în unităţi enzimatice pe gram de ţesut sau pe gram de proteină). Există deficit enzimatic când activitatea enzimatică este sub 0,5 UE/gram de ţesut sau sub 5 UE/gram proteină.
- **dozarea acidului lactic** în scaun – patologic >200 mg/100 g scaun.
- **testul la D-xiloză** – diferenţiază malabsorbţia mucoasei de maldigestie şi este indicat în malabsorbţia asociată celiachiei.

Tehnica: se cercetează eliminarea substanţei în urină în următoarele 5 ore după administrarea orală a D-xilozei; D-xiloza este absorbită prin transport activ la nivelul jejunului

superior, nu este metabolizată în ficat şi se excretă numai prin urină. Se administrează oral 0,3-0,5 g/kg sau maxim 5 g D-xiloză soluţie. Se dozează nivelul seric la o oră de la ingestie.

Testul este patologic când nivelul seric este <20 mg/100 ml, fapt care confirmă malabsorbţia.

C. Teste pentru malabsorbţia proteinelor – nu sunt precise.

Pierderea excesivă de proteine din enteropatia exsudativă se explorează prin injectarea Cr^{51} i.v., urmărit în fecale după colectare de 4 zile. Testul este patologic când pierderile sunt peste 0,8% din doza injectată.

V. Bilanţ radiologic şi endoscopic: în boala celiacă, boala Crohn şi colita ulceroasă.

VI. Bilanţ imunitar: în boala celiacă, colita inflamatorie.

VII. Testul sudorii: în fibroza chistică.

Principalele entităţi ale sindromului de malabsorbţie sunt: mucoviscidoza, boala celiacă, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă, intoleranţa la dizaharide (lactoză şi zaharoză).

VII.5. FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZA)

Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir

Definiție

"Fibroza chistică" (FC) sau mucoviscidoza este cea mai frecventă afecţiune monogenică autosomal recesivă, cu evoluţie cronică, progresivă, potenţial letală a populaţiei de origine caucaziană, care constă într-o suferinţă generalizată a glandelor exocrine, predominant a celor secretante de mucus, având drept consecinţă clinică triada insuficienţă pancreatică exocrină + boală pulmonară cronică + concentraţii crescute de clor şi sodiu în sudoare".

Epidemiologie

Incidenţa FC variază între 1/620 în Danemarca şi 1/90000 nou-născuţi în Asia. Incidenţa în populaţia de origine caucaziană este 1/2000 – 1/2500 nou-născuţi, cu o frecvenţă a heterozigoţilor de 1 la 25 persoane. În România, studiul pilot efectuat în cadrul Clinicii II Pediatrie Timişoara a stabilit o incidenţă a bolii de 1/2054 nou-născuţi.

Etiopatogenie

FC-boală autosomal recesivă, este consecinţa unor mutaţii la nivelul unei gene localizate pe braţul lung al cromozomului VII în poziţia 7q31.2.

În mod normal, gena codifică sinteza unei proteine formată din 1480 aminoacizi, numită proteina *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) care funcţionează ca un regulator al canalelor de clor. La nivelul CFTR au fost descrise peste 1400 mutaţii şi peste 300 variante polimorfe. Cea mai frecventă mutaţie (prezentă la 66-70% dintre cazurile din Europa şi 90% dintre cazurile din SUA) – ΔF508 constă în deleţia (Δ) a 3 nucleotide care conduce la

pierderea fenilalaninei (F) în poziţia 508. Alte mutaţii întâlnite sunt: G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%).

Modul în care proteina patologică este afectată este diferit: ea poate lipsi, poate fi nefuncţională sau poate acţiona insuficient. Există 5 mecanisme moleculare patogenice care explică gradul de afectare a CFTR, astfel:

-clasa I: defect de producere a proteinei;
-clasa II: defect de prelucrare;
-clasa III: defect de reglare;
-clasa IV: defect de conducere;
-clasa V: sinteză redusă.

Fiziopatologie

Mutaţiile sunt responsabile de sinteza CFTR diferită structural şi funcţional de cea fiziologică, care va avea drept consecinţă incapacitatea celulelor epiteliale de a transporta adecvat clorul la toate organele şi sistemele, cu excepţia creierului. Această deficienţă determină reducerea transportului apei determinat direct de cel al ionilor şi alterarea sintezei glicoproteinelor. Consecinţa acestor anomalii este apariţia secreţiilor vâscoase în căile respiratorii, pancreas, tractul gastro-intestinal, glandele sudoripare şi alte ţesuturi exocrine. Vâscozitate crescută a acestor secreţii face dificilă eliminarea lor.

Tablou clinic

Tabloul clinic este complex, traducându-se printr-un polimorfism al semnelor şi simptomelor. Clasic, tabloul clinic este dominat de triada simptome digestive, respiratorii şi carenţiale.

1. Simptome digestive

1.1. Simptome pancreatice

Disfuncţia pancreatică se traduce clinic prin apariţia sindromului de malabsorbţie şi semne de malnutriţie severă. Suferinţa pancreatică se manifestă prin diaree cronică cu steatoree, abdomen mărit de volum, apetit păstrat iniţial (dispare când se instalează infecţia pulmonară cronică). Pancreatita recurentă se manifestă prin dureri abdominale recurente, cu localizare epigastrică şi iradiere în spate, asociate cu vărsături.

1.2. Simptome gastro-intestinale

- **ileusul meconial** constituie manifestarea cea mai precoce în FC. Se manifestă prin întârzierea eliminării meconiului după 48 ore de la naştere, vărsături cu conţinut bilios, distensie abdominală. Clinic, la inspecţie sau palpare se evidenţiază în fosa iliacă dreaptă sau în regiunea suprapelvină o masă abdominală. Se poate complica cu volvulus, atrezie, perforaţie, peritonită meconială.

- **prolapsul rectal** se datorează eliminării frecvente de scaune voluminoase, hipotrofiei musculaturii abdominale sau ca o consecinţă a presiunii abdominale crescute.

- **sindromul de obstrucţie intestinală joasă:** apare mai frecvent ca o complicaţie a bolii, rareori fiind prima manifestare a bolii. Tabloul clinic asociază dureri abdominale, uneori sub formă de crampe apărute brusc în fosa iliacă dreaptă (FID) sau flancul drept, însoţite de greţuri, vărsături şi absenţa tranzitului, exacerbate de alimentaţie. Examenul clinic decelează o masă de

consistenţă fermă în FID şi mişcări peristaltice vizibile. Se poate complica cu volvulus, invaginaţie intestinală sau obstrucţie completă.

- **refluxul gastro-esofagian şi esofagita de reflux:** tabloul clinic asociază un complex de semne şi simptome pulmonare (tuse, episoade de apnee, wheezing, infecţii de tract respirator, atelectazii), gastro-intestinale (vărsături, regurgitaţii, dureri epigastrice, anorexie, ruminaţie, falimentul creşterii), anemie.

- **gastrita, boala ulceroasă şi infecţia cu Helicobacter pylori.** Simptomatologia ulceroasă poate avea ca substrat instalarea unui ulcer duodenal, deşi cel mai frecvent este urmarea refluxului gastro-esofagian. Prevalenţa infecţiei cu Helicobacter pylori şi rolul său în boala gastro-duodenală în FC sunt controversate.

1.3. Simptome hepato-biliare

Includ: icterul colestatic cu debut neonatal şi evoluţie prelungită, litiază biliară cu calculi colestatici, sindrom hepatosplenomegalic, traducând hepatopatia cronică şi ciroza hepatică în diferite stadii cu sau fără hipertensiune portală. Poate asocia şi adenocarcinom biliar.

***1.4. Alte simptome digestive*:** se pot asocia adenocarcinomul pancreatic sau ileal, boala Crohn şi boala celiacă.

2. Simptome respiratorii

Suferinţa respiratorie constituie elementul principal în evoluţia bolnavului cu FC. Prima manifestare o constituie tusea, la început intermitentă, concordantă cu episoadele infecţioase, apoi prelungindu-se, cu exacerbare nocturnă şi în special dimineaţa la trezire. În evoluţie, tusea devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă.

Evoluţia bolii este marcată de momentele infecţioase când simptomele se exacerbează. În final apar hipoxia cronică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar cronic şi decesul. Alte manifestări legate de aparatul respirator sunt: polipii nazali (15-20% dintre cazuri), sinuzita şi parasinuzita cronică, etmoidita cronică, otita medie. Complicaţiile aparatului respirator mai frecvent întâlnite în FC sunt: atelectaziile lobare şi/sau segmentare, pneumotoraxul, hemoptizia, hipocratismul digital, pleurita, osteoartropatia hipertrofică pulmonară.

3. Sindromul carenţial

Clinic, se poate manifesta prin apariţia edemelor (prin hipoproteinemie) şi paliditătii (prin anemie hemolitică secundară deficitului de vitamina E – manifestare rară a FC la sugarul mic). În mod obişnuit se remarcă:

- retard somatic şi pubertar;
- rahitism şi osteoporoză (osteopenie) prin carenţă de vitamina D;
- tegumente aspre, rugoase (deficit de vitamina A);
- sindrom hemoragipar (deficit de vitamina K);
- exsudaţie proteică cronică (edeme prin hipoalbuminemie – rare la vârstele mari);
- oftalmoplegie, areflexie, distrofie neuroaxonală (prin deficit de vitamina E);
- dezechilibre homeostatice cu sindrom de deshidratare acută şi diselectrolitemie (hiposodemie, hipocloremie, hiperpotasemie), alcaloză hipocloremică;
- hipotensiune arterială.

4. Alte simptome

4.1. Glandele sudoripare

Implicarea glandelor sudoripare în FC reprezintă elementul cardinal în diagnosticul bolii. Clasic, bolnavii prezintă gust sărat al sudorii sau chiar cristale care impregnează pielea în condiţiile transpiraţiei abundente.

4.2. Tractul genito-urinar

Simptomele renale sunt prezente în 1/3 dintre cazuri, apar tardiv şi sunt generate de nefrocalcinoză. Se întâlnește sterilitate la bărbaţi (97-98%) și amenoree secundară la femei.

4.3. Sistemul osos

Osteoartropatia hipertrofică se traduce prin durere locală, edem, căldură locală şi uneori mici colecţii lichidiene. Comparativ cu hipocratismul care se instalează rapid, interesarea celorlalte oase se produce la adolescent şi adult.

4.4. Diabetul zaharat

Iniţial apare scăderea toleranţei la glucoză (vârsta medie 18 ani), apoi diabetul (vârsta medie 21-25 ani). Tabloul clinic se traduce prin pierderea progresivă a greutăţii şi alterarea funcţiei pulmonare fără legătură directă cu exacerbarea infecţiei pulmonare.

4.5. Patologia malignă

- afecţiuni intraabdominale: adenocarcinom de intestin subţire şi pancreas, colangiocarcinom;

- afecţiuni extraabdominale: leucemie, neuroblastom, seminom, astrocitom, tumoră Wilms.

Diagnostic

a) diagnostic prenatal: odată cu clonarea locusului genei FC diagnosticul prenatal este posibil cu o acurateţe de 100%. Materialul biologic (lichid amniotic, prelevat vilozitar) se obţine prin puncţie amniotică transabdominală în săptămânile 16-18 de sarcină.

b) diagnostic postnatal:

- screeningul neonatal: principiul are la bază nivelul crescut (peste 80 mg/ml) al tripsinei imunoreactive în sângele nou-născuţilor cu FC (teste radioimune).

- testul sudorii: reprezintă metoda "gold standard" pentru diagnosticarea bolii. Procedura acceptată este iontoforeza cantitativă cu pilocarpină efectuată cu sistemul Nanoduct. Se vor efectua cel puţin 2 determinări ale electroliţilor.

Interpretarea testului:

-normal: valori sub 40 mmoli/l NaCl;

-pozitiv: copii – peste 60 mmoli/l NaCl; adolescenți și tineri – peste 70 mmoli/l NaCl;

-echivoc: valori între 40-60 mMoli/l NaCl (se repetă obligatoriu şi se interpretează în context clinic).

c) diagnosticul molecular:

Identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului. Ideal, ar trebui efectuat la toţi bolnavii cu testul sudorii pozitiv. În mod specific, este obligatoriu în următoarele situaţii:

-tablou clinic caracteristic, dar cu testul sudorii la limită sau negativ;

-tablou clinic necaracteristic, dar cu testul sudorii pozitiv.

Explorările diagnostice includ și:

- investigarea insuficienței pancreatice: teste enzimatice (elastaza pancreatică din materii fecale), explorări imagistice (ultrasonografie, tomografie axială computerizată, colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă);
- investigarea suferinţei intestinale: teste de încărcare cu dizaharide, explorări imagistice (examene radiologice, ecografice, CT);
- evaluarea suferinţei hepato-biliare: teste funcţionale biochimice uzuale, ecografie, scintigrafie biliară, colangiografie, puncţie-biopsie hepatică percutană;
- evaluarea bolii pulmonare: radiografie toracică (emfizem, aspect de bronhopneumonie, zone de atelectazie, pneumonii lobare sau segmentare, colecţii pleurale), bronhografie şi CT (dilataţii bronşice în stadii avansate); teste funcţionale respiratorii (iniţial disfuncţie ventilatorie obstructivă, apoi mixtă), examen bacteriologic al sputei.
- evaluarea sindromului carenţial: teste uzuale, hemoleucogramă, proteinemie, glicemie, lipemie, ionograma serică, etc.

Diagnostic diferenţial

- alte cauze de steatoree: boală celiacă, enteropatia cronică nespecifică, limfangiectazia intestinală, a-betalipoproteinemia, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă la sugar);
- alte cauze de boală pulmonară cronică: tuberculoză, astm bronşic, fibroză pulmonară Hamman-Rich, hemosiderozã, bronşiectazii de alte etiologii.

Tratament

1. <u>Tratamentul bolii pulmonare</u> vizează:

-drenajul bronşic;

-tratamentul infecţiei bronho-pulmonare.

a) Drenajul bronşic se realizează prin:

- fizioterapie toracică (drenaj postural, masaj toracic, percuţie, gimnastică respiratorie);
- exerciţii fizice generale cu practicarea sportului în vederea măririi maselor musculare şi călirea organismului;
- tehnici de clearance respirator ce urmăresc controlul respiraţiei, exerciţii de expansiune toracică, tehnici de expir forţat, stimularea tusei în vederea eliminării secreţiilor bronşice vâscoase;
- terapia inhalatorie foloseşte:
  - medicaţie bronhodilatatoare în aerosoli (agenţi β adrenergici);
- agenţi mucolitici:
  - ***alfa-dornaza*** **(*Pulmozyme*** fiole 2500 UI/2,5 ml**)** administrată zilnic minimum 6 luni, ameliorează clearance-ul mucociliar prin hidrolizarea ADN-ului extracelular prezent în cantităţi mari în secreţiile bronşice;
  - ***N-acetylcisteina*** (1-3 ml/şedinţă X 2-3 ori/zi în funcţie de vârstă şi starea clinică): părerile nu sunt unanime în ce priveşte eficacitatea sa.

b) Tratamentul infecţiilor bronho-pulmonare

Antibioterapia: urmărește prevenirea, eradicarea şi controlul infecției respiratorii cu diferiți germeni, în particular cu stafilococ auriu coagulazo-pozitiv, *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia*. Principalele antibiotice folosite în funcţie de germenele izolat recomandate de grupurile internaţionale de lucru sunt prezentate în tabelul nr.7.3.

Tabel 7.3. Antibioticele utilizate în infecţiile respiratorii din fibroza chistică

Calea de administrare	Microorganism	Antibiotic	Doză copil (mg/kgc/zi)	Doză adult (g/zi)	Ritm (24 ore)
ORAL	Stafilococ	Cloxacilina	50-100	2-4	3-4
		Flucloxacilina	100-200	2,5-3	3-4
		Cefaclor	40-50	3-4	3
		Clindamicina	20	0,6-1,2	3-4
		Eritromicina	50-100	2	3-4
		Augmentin	40	2	3
	Haemophilus	Amoxicilina	50-100	3	3
		Trimetoprim	20	0,32-0,64	2-4
		Cloramfenicol	50-100	2	3
	Pseudomonas	Ciprofloxacina	25-50	1,5-2,25	3
INTRAVENOS	Stafilococ	Oxacilina	150-200	2,5-3	4
		Ceftriaxona	100	3	1
	Pseudomonas	Tobramicina	8-20	2,5	3
		Amikacina	15-30	2,5-3,5	2-3
		Netilmicina	6-12	3-4	2-3
		Carbenicilina	250-500	4-5	4-6
		Ticarcilina	250-500	3-4	4-6
		Piperacilina	250-450	3-4	4-6
		Ticarcilina + clavulanat	250-400	3-4	4-6
		Imipenem+ cilastatin	150	4	3-4
	Pseudomonas + Burkholderia	Ceftazidim	150	4-6	3
AEROSOLI	Pseudomonas		mg/doza	mg/doza	
		Gentamicina	40-80	80-160	2-4
		Tobramicina (Tobi)	40-80	80-160	2-4
		Carbenicilina	-	2000-4000	2-4

Imunoterapia: se indică imunizări profilactice faţă de bolile infecţioase cu tropism bronşic, precum şi vaccinuri anuale antigripale.

c) Terapia antiinflamatorie are un rol important în schema de tratament, prevenind distrucţia ţesutului pulmonar.

Corticoterapia are rezultate bune în administrarea inhalatorie, în special la pacienţii ce asociază şi astm bronşic. Nu au fost stabilite încă dozele eficiente în suferinţa pulmonară din FC.

Antiinflamatoare nesteroidiene: Ibuprofenul inhibă migrarea şi activarea neutrofilelor, dar doza terapeutică trebuie ajustată în funcţie de nivelul seric, deoarece în doză mică acesta are efect proinflamator. Cu rol antiinflamator se utilizează şi acizii graşi ω-3.

Terapia antiinflamatorie cu antiproteaze: alfa1-antitripsina, inhibitorul leucoproteazei secretorii.

c) Transplantul pulmonar se adresează bolnavilor cu insuficienţă respiratorie severă în ciuda unei terapii corecte, cu saturaţie în oxigen sub 90%, cu alterarea severă a calităţii vieţii şi este contraindicat în aspergiloza pulmonară invazivă, tulburări psiho-sociale severe, infecţii cu micobacterii atipice, neaderenţa la terapie sau boli renale severe.

d) Terapia genică ce constă în transplantul genei ce induce sinteza CFTR normale pe vectori de tip liposomi sau adenovirusuri şi administrarea pe cale inhalatorie bolnavilor, constituie o metodă non-integrativă, încă în studiu, datorită efectelor adverse potenţiale, al ritmului strict de administrare şi rezultatelor terapeutice puţin satisfăcătoare.

2. Tratamentul suferinţei digestive

a) Tratamentul insuficienţei pancreatice se bazează pe aportul substitutiv de enzime pancreatice. Dozele de enzime nu sunt bine standardizate, doza corectă fiind cea cu care se corectează steatoreea, dispar durerile abdominale, scade numărul şi volumul scaunelor. Doza de enzime pancreatice depinde de următorii factori: gradul insuficienţei pancreatice, motilitatea intestinului subţire, gradul de evacuare gastrică, pH-ul intestinal, caracteristicile mucusului, formarea miceliilor cu bilă.

Principiile generale ale terapiei substitutive în FC la copil:

- La sugari se folosesc minimicrosfere, doza iniţială fiind de 1/3 – ¼ capsulă pentru fiecare 120 ml lapte (aproximativ 500-700 UI/kg corp/masă). Se administrează cu linguriţa înainte de masă, amestecându-se enzimele cu o mică cantitate de aliment.
- La copilul sub 5-6 ani se administează conţinutul capsulei într-o cantitate mică de lichid înaintea meselor sau golite direct în gură. Este important ca granulele să nu fie fărâmiţate sau mestecate. Doza necesară este 2000-2500 UI/kg corp/masă la mesele principale şi 1000-1500 UI/kg corp/masă la gustări.
- La copilul peste 6 ani, capsulele se înghit întregi, cu respectarea aceloraşi recomandări.

Indiferent de preparat, aportul de lichide trebuie să fie adecvat vârstei sau chiar suplimentat în timpul terapiei de substituţie enzimatică.

Există alimente care nu necesită enzime: fructe (cu excepţia avocado), vegetale (cu excepţia cartofului, fasolei, măslinelor), zahăr, gem, miere de albine, siropuri, suc de fructe, glucoză pulbere.

Dozele se măresc treptat în funcţie de simptome, de scaune şi de sporul ponderal, iar odată cu diversificarea, în funcţie de cantitatea de grăsimi ingerate. O cantitate mai mare de enzime poate fi necesară la mesele mai bogate în grăsimi sau dacă scaunele rămân frecvente, deschise la culoare şi uleioase.

Preparatul acceptat de majoritatea autorilor este Kreonul care controlează şi ameliorează insuficienţa pancreatică la peste 90% dintre pacienţii cu FC.

Efectele secundare ale enzimelor pancreatice sunt rare: greţuri, vărsături, balonare, dureri abdominale, diaree, constipaţie (la bolnavii cu malabsorbţie semnificativă a grăsimilor la care

doza de enzime s-a crescut rapid), hiperuricemie şi hiperuricozurie la doze foarte mari (10000 UI lipază/kg corp/zi), odinofagie (dacă microsferele sunt mestecate sau sfărâmate în gură), iritaţie perianală dacă tranzitul intestinal este rapid sau doza de enzime excesivă, reacţii alergice gastro-intestinale acute sau cronice, colonopatie fibrozantă.

b) Ileusul meconial beneficiază în formele necomplicate de clisme repetate cu soluţii izoosmotice (Gastrografin), iar în caz de perforaţie, volvulus sau gangrenă se recurge la tratament chirurgical.

c) Sindromul de obstrucţie intestinală joasă (SOIJ) necomplicat se tratează cu administrare orală sau pe sondă de Polietilenglicol 20-40 mg/oră (max. 1 litru/oră agent izoosmolar neabsorbabil) şi/sau clismă cu o substanţă de contrast (Gastrografin) ce stimulează secreţia de apă din peretele intestinal, concomitent cu reechilibrare hidro-electrolitică orală. Tratamentul chirurgical este rezervat formelor complicate.

d) Tratamentul suferinţei hepato-biliare

Hepatopatia cronică cu colestază (cu sau fără ciroză biliară constituită) beneficiază de tratament cu acid ursodeoxicolic (**Ursofalk** 15-20 mg/kgc/zi), iar boala hepatică complicată cu hipertensiune portală, hipersplenism şi deteriorarea funcţiei hepato-biliare necesită transplant hepatic. Litiaza biliară este tratată medical cu Ursofalk sau chirurgical.

3. <u>Tratamentul sindromului carenţial</u> se adresează deficitului macronutrieţilor, proteinelor (hipoalbuminemie, edeme, oprirea creşterii, scăderea matricei osoase), deficitului energetic (scădere în greutate cu topirea musculaturii striate, oprirea creşterii, pubertate întârziată) şi al micronutrienţilor (vitamine liposolubile A, D, E, K, oligoelemente).

La bolnavii cu FC se recomandă:

- dietă hipercalorică şi hiperproteică;
- cu conţinut crescut de lipide;
- glucide în cantitate normală;
- suplimente de vitamine liposolubile.

Este necesară substituţia cu clorură de sodiu (max. 2 g/zi la sugar şi conform dorinţei la copil şi adult), mai cu seamă în sezonul cald, pentru a preveni deshidratările acute cu alcaloză metabolică, cu hipocloremie şi hipocalcemie.

Suplimentele nutriţionale orale (Nutren junior, Frebini, Nutridrink, Calshake, Infatrini, Cistilac) sunt bogate în calorii şi/sau proteine. Sunt recomandate la bolnavi malnutriţi cu FC şi la cei cu aport dietetic suboptimal în ciuda tuturor măsurilor luate. Se recomandă consumul după masă sau înainte de culcare.

Lipsa răspunsului la dietă impune un program de reabilitare nutriţională prin alimentaţie nocturnă pe sondă nazo-gastrică, nutriţie parenterală, gastrostomie.

4. <u>Tratamentul diabetului zaharat din FC (CFRD</u>):

Dieta hipercalorică, bogată în lipide care menţine statusul nutriţional trebuie să continuie şi în cursul CFRD. Menţinerea aportului caloric crescut se va realiza atât cu glucide simple, cât şi complexe. Glucidele cu index glicemic scăzut pot fi consumate şi distribuite egal pe tot parcursul zilei pentru a optimiza controlul glicemic. Doza de insulină necesită ajustare în funcţie de aportul de glucide. Dacă bolnavul necesită nutriţie enterală, poate fi necesară o extradoză de insulină în cursul şedinţelor de nutriţie şi după pentru a acoperi sarcina carbohidraţilor.

Evoluție

Netratată, boala evoluează progresiv spre exitus, tabloul clinic fiind dominat de boala pulmonară cronică obstructivă cu cord pulmonar cronic şi de sindromul de malabsorbţie sever, cu multiple deficite nutriţionale secundare la care se adaugă şi incidenţa crescută a tumorilor maligne la nivelul tubului digestiv, ficat, căi biliare.

Tratamentul permite creşterea duratei medii de viaţă la aceşti bolnavi.

Complicații

- ❖ complicaţii pulmonare: atelectazii lobare şi/sau segmentare, pneumotorax, hemoptizie, infecţie cu Aspergillus fumigatus, hipocratism digital, pleurită, cord pulmonar cronic.
- ❖ complicaţii digestive: hemoragia digestivă superioară, encefalopatia porto-sistemică în contextul cirozei hepatice, diabet zaharat, sindrom hemoragipar.

Prognostic

Prognosticul depinde de severitatea bolii, de vârsta la care s-a stabilit diagnosticul şi de perseverenţa tratamentului. În prezent, speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacienţilor cu FC s-a ameliorat semnificativ, datorită cunoaşterii mecanismului fiziopatologic al bolii şi datorită abordărilor terapeutice. Media de supravieţuire a crescut semnificativ, de la 16 ani în 1970 la 32 de ani în 2005 şi se prevede ca pentru bolnavii născuţi la începutul anilor ’90 media vârstei de supravieţuire să fie mai mare de 40 de ani.

VII.6. BOALA CELIACĂ

Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir

Definiție

Boala celiacă (BC) reprezintă o afecțiune sistemică autoimună produsă prin sensibilizarea la gluten și proteinele înrudite la pacienții cu predispoziție genetică. BC se caracterizează printr-o paletă largă de manifestări clinice (intestinale și extraintestinale), prin prezența anticorpilor (antitransglutaminază tisulară, antiendomisium, anti peptide de gliadină deamidată) și HLA DQ2 sau DQ8. De asemenea, BC este o enteropatie cronică definită prin leziuni de atrofie vilozitară a mucoasei intestinale care se normalizează după excluderea glutenului din alimentație și reapar la reluarea alimentației cu gluten.

Epidemiologie

Inițial, BC a fost descrisă în zonele în care obiceiurile alimentare se bazau pe consumul unor mari cantități de grâu. Astfel, BC este frecvent întâlnită la copiii de origine etnică europeană, dar rară la negrii africani și asiaticii de origine chineză și japoneză. O dată cu introducerea testelor serologice de screening și a testelor de genetică moleculară prevalența BC a crescut la nivel global. La nivel mondial, prevalența BC continuă să varieze de la o regiune la alta: Danemarca 1/7000, Portugalia 1/4000, Franța 1/2500, Spania 1/2000, Italia 1/1000.

În prezent, se consideră că BC reprezintă una din cele mai frecvente boli determinate genetic la copil, cu o prevalenţă de 1 la 100.

Etiopatogenie

În etiopatogenia BC sunt descrise interacţiuni complexe între factorii de mediu, genetici şi imunologici.

Factorii de mediu

Glutenul din alimentaţie (componenta proteică din grâu, secară, orz şi probabil ovăz) declanşează mecanismele patogenice din BC la persoanele cu predispoziţie genetică. Glutenul este format din albumine, globuline, glutenine şi gliadine, dar numai gliadinele (40 de fracţii gliadinice) sunt implicate în patogenia BC. În ceea ce privește ovăzul datele din literatură sunt contradictorii : deşi marea majoritate a studiilor au demonstrat neimplicarea ovăzului în declanşarea BC, totuși, la câțiva pacienți cu BC prolaminele din ovăz au determinat inflamația mucoasei intestinale. De asemenea, infecțiile intestinale (ex. Rotavirus) au fost asociate cu riscul crescut de a prezenta BC.

La pacienții cu risc crescut de a dezvolta BC introducerea tardivă a glutenului, alimentația naturală sau introducerea unor cantități mici de gluten nu vor preveni apariția BC.

Factorii genetici

Importanța factorilor genetici în apariţia BC este susținută de frecvența sa crescută în familiile pacienților cu BC şi de concordanța de aproape 100% la gemenii monozigoţi.

Contribuţia genelor complexului major de histocompatibilitate (HLA) localizat pe braţul scurt al cromozomului 6 în apariţia BC este bine documentată. BC este frecvent asociată cu moleculele HLA de clasă II: HLA DQ2, DQ8. HLA DQ2 se întâlnește la 85-95% dintre pacienții cu BC, iar HLA DQ 8 la 5-15% dintre aceștia. Asocierea cu HLA DQ este întâlnită la peste 90% din pacienții cu BC, în rest fiind implicate genele non-HLA.

Deci, determinanții majori ai BC sunt: peptidele de gluten imunogenice, antigenele HLA DQ2/DQ8 și transglutaminaza tisulară (TGt).

Patogenie

BC este o afecțiune inflamatorie cronică mediată de celulele T, dar cu o componentă autoimună. Inițial este perturbată imunitatea celulară şi, ulterior, imunitatea umorală.

Introducerea glutenului în alimentaţie declanşează o cascadă de reacţii imune responsabile de apariţia leziunilor mucoasei intestinale. Primele modificări ale reacţiilor imune mediate celular sunt infiltrarea cu limfocite T (CD4+, CD25+) în lamina propria şi un infiltrat intraepitelial masiv. Interacţiunea limfocitelor sensibilizate cu glutenul din lumenul intestinal conduce la activarea limfocitelor CD4+ tip Th-1 din lamina propria cu lezarea mucoasei printr-o interacţiune complexă: producerea unor nivele crescute de interferon γ, activarea limfocitelor intraepiteliale citotoxice, precum şi prin metaloproteinazele derivate din celulele stromale. Creşterea secreției de factor de creştere a keratinocitelor (KGF – keratinocyte growth factor) din celulele stromale va determina eliberarea citokinelor de către limfocitele T: IL-1β şi TNF α.

LIE reprezintă markerul imunologic tisular din BC. La pacienţii cu BC activă marea majoritate a LIE sunt de tip CD 8+. Limfocitele T tip CD3+, CD4-, CD8- sunt, de asemenea, crescute în BC. LIE au în special receptori (TCR – T cell receptor) γ/δ versus α/β. În lamina

propria predomină limfocitele CD4+ cu receptori α/β cu rol cheie în patogenia BC prin eliberare de citokine ce determină leziunea epitelială şi alterează caracteristicele arhitecturale epiteliale .

Imunitatea mediată umoral este reprezentată de anticorpii antireticulină, anticorpii antigliadină, anticorpii antiendomisium, anticorpii antitransglutaminază, antigliadină deamidată.

Transglutaminaza tisulară a fost identificată ca un autoantigen recunoscut de anticorpii antiendomisium.

Forme clinice

BC este o boală cronică autoimună care afectează o multitudine de aparate și sisteme. Inițial, BC a fost clasificată în: forma clasică, silențioasă sau asimptomatică, latentă și potențială. Ulterior, în anul 2012, Grupul de studiu a BC din cadrul Societății Europene de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică a propus împărțirea BC în forma cu manifestări digestive și forma cu manifestări extradigestive.

BC silenţioasă *sau* ***asimptomatică*** se caracterizează prin prezența anticorpilor şi HLA specifici BC, precum şi a leziunilor de atrofie vilozitară la nivelul mucoasei intestinale în absența simptomatologiei clinice sugestive pentru BC. În această categorie sunt incluși pacienții cu risc crescut de a dezvolta boala (rude de gradul I, tiroidită autoimună, diabet zaharat tip 1) la care se recomandă efectuarea testelor serologice de screening.

BC latentă se defineşte prin existența HLA specific BC fără leziuni de atrofie vilozitară la nivelul mucoasei intestinale la copiii care vor dezvolta BC manifestă clinic tardiv. Pacienții pot prezenta sau nu manifestări clinice, pot prezenta sau nu anticorpi specifici.

BC potenţială este definită prin prezența anticorpilor și HLA specific BC, dar fără modificări histologice la nivelul mucoasei intestinale. Pacienții pot prezenta sau nu manifestări clinice și vor dezvolta sau nu BC în timp.

Forma "clasică" a BC a fost descrisă la copilul cu vârsta între 8 luni şi 2 ani şi se caracterizează prin falimentul creşterii, anorexie, diaree cronică.

Vârsta de debut a BC depinde de momentul introducerii glutenului în alimentaţie. BC cu debut precoce se manifestă prin vărsături și diaree cu scaune apoase. Clasic, BC debutează în jurul vârstei de 18 luni. În câteva săptămâni sau luni se conturează triada clasică reprezentată de diaree cronică, abdomen mărit de volum şi malnutriție. Aspectul general al copilului este frapant prin semnele de panmalabsorbţie: diminuarea ţesutului celular subcutanat, abdomen proeminent, meteorizat, "topirea" maselor musculare, membre gracile. **Diareea cronică** reprezintă cel mai frecvent simptom al BC la sugar şi copilul mic: scaunele de tip steatoric sunt păstoase, lucioase, decolorate, fetide, voluminoase, cu resturi alimentare nedigerate. Bolnavii pot prezenta în evoluție episoade recurente de diaree severă, cu scaune apoase - abundente şi deshidratare acuta (criza celiacă). **Anorexia** este cvasiconstantă, iar uneori precede diareea. **Vărsăturile,** întâlnite incostant, sunt caracteristice perioadei de stare. Ocazional pacienții pot prezenta constipație, prolaps rectal, invaginație intestinală. Rahitismul carențial, edemele hipoproteice, paloarea tegumentelor, semnele carenţei de vitamina A (dermatoze, distrofia firului de păr), de vitamina K (echimoze, epistaxis, hematoame), limba geografică, dentiția întârziată sunt consecinţele malabsorbţiei întâlnite la copiii cu BC. Întârzierea în dezvoltarea psihomotorie şi modificările comportamentale (copil trist, apatic, uneori agresiv) sunt specifice BC.

BC la adolescent se caracterizează prin disconfort abdominal, inapetenţă, uneori vărsături asociate cu diaree cronică. Manifestările carenţiale sunt reprezentate de retard

staturoponderal, tegumente aspre pelagroide, anemie prin carenţă de fier şi acid folic, pubertate întârziată, sterilitate, artrite, deficit de vitamina K.

Tabel 7.4. Manifestări clinice la copilul și adolescentul cu BC		
Aparate și sisteme	**Semne și simptome**	**Mecanism**
MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE		
Gastrointestinal	Diaree Meteorism abdominal Vărsături Anorexie Scădere în greutate Malnutriție Prolaps rectal Constipație Invaginație intestinală Stomatită aftoasă	Atrofie intestinală Malabsorbție
MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE		
Hepatic	Citoliză persistentă	Autoimun
Hematologic	Anemie refractară la tratamentul cu fier	Malabsorbția Fe
Osteoarticular	Rahitism carențial Osteoporoză Defectul smalțului dentar Fracturi multiple Artrită recurentă	Malabsorbția Ca, vitaminei D
Muscular	Atrofie musculară	Malnutriție
Neurologic	Neuropatie periferică Iritabilitate Epilepsie Calcificări cerebrale Ataxie cerebeloasă	Deficit de vitamina B12
Endocrin	Talie mică Pubertate întârziată Hiperparatiroidism secundar	Malabsorbția Ca, vitaminei D Malnutriție
Dermatologic	Dermatită herpetiformă Alopecie areată Eritem nodos	Autoimun
Respirator	Hemosideroză pulmonară idiopatică	
Cardiac	Cardita Pericardită recurentă idiopatică	

BC asociată cu alte afecţiuni:

- **boli endocrine** (diabet zaharat tip I, tiroidită autoimună);
- **boli hematologice şi imunologice** (deficit selectiv de IgA, purpură trombocitopenică autoimună);
- **boli pulmonare** (fibroză pulmonară criptogenică);
- **boli cardiace** (pericardită recurentă idiopatică), **boli renale** (nefropatia mezangială primară cu IgA);
- **boli digestive** (insuficienţă pancreatică exocrină, boala inflamatorie cronică intestinală, hepatite cronice, intoleranţă la proteinele laptelui de vacă);

- **boli neuromusculare şi psihice** (ataxia cerebrală, neuropatia periferică, miopatii, polimiozită, schizofrenie);
- **boli neoplazice** (limfoame maligne, carcinoame);
- **alte boli** (fibroză chistică, sindrom Down, sindrom Turner, sindrom Williams, cistinurie, artrită reumatoidă juvenilă, artrite nespecifice, sindrom Sjorgren, lupus eritematos sistemic, dermatită herpetiformă).

Investigaţii paraclinice

Investigaţii pentru evaluarea biologică a sindromului de malabsorbție

Anemia (Hb, Ht, Nr GR, VEM, CHEM, HEM, sideremie, feritină) este prezentă la aproape 1/3 dintre copiii cu BC, consecinţa carenţei în folaţi. Timpul de protrombină este crescut secundar malabsorbţiei vitaminei K. Hipoproteinemia moderată afectează aproape jumătate dintre copiii cu boală celiacă, cu hipoalbuminemie. Hipocolesterolemia este inconstantă (30%) şi se însoţeşte de scăderea nivelului plasmatic al vitaminelor liposolubile (A, E, D). Malabsorbţia vitaminei D şi a calciului sunt responsabile de anomaliile metabolismului fosfocalcic. Există carenţe în Mg, Zn, Cu, vitamina B6.

Testele imunologice

Markerii imunologici în BC sunt reprezentați de: ***Ac anti-endomisium, anticorpii antitransglutaminază tisulară, antigliadină-deamidată, antigliadină, antireticulină.***

Indicațiile testelor imunologice sunt:

- screening în grupele populaţionale cu risc;
- scop diagnostic în vederea reducerii necesităţii efectuării biopsiei de mucoasă intestinală;
- pentru monitorizarea evoluției BC sub tratament şi a complianţei la regimul fără gluten.

Biopsia intestinală este singurul examen esențial în stabilirea diagnosticului (permite evidenţierea leziunilor anatomopatologice specifice BC). Modificările histologice caracteristice BC sunt: atrofia vilozitară subtotală până la totală, hipertrofia criptelor, creşterea limfocitelor intraepiteliale (LIE-CD8+), creşterea celularităţii în lamina propria (infiltrată cu limfocite şi plasmocite).

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic stabilite de ESPGAN în 1970 impuneau efectuarea a trei biopsii: prima în momentul diagnosticării bolii pentru confirmarea atrofiei vilozitare, a doua după o perioadă de excludere a glutenului din alimentaţie (2 ani), pentru evidențierea remisiunii histologice şi a treia după proba de provocare cu gluten (3-6 luni) cu recădere histologică.

Odată cu dezvoltarea testelor imunologice Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică a revizuit criteriile de diagnosticare a BC la copil, astfel:

- diagnosticul pozitiv nu se va stabili fără studiul mucoasei intestinale, care arată modificări histologice specifice;
- remisiune sub tratament fără gluten, cu reluarea curbei ponderale ascendente;
- contra-probă prin reintroducerea glutenului (nu este obligatorie dacă copilul are peste 2 ani);
- anticorpii (Ac) antigliadină, anticorpii antireticulină şi anticorpii antiendomisium- dacă sunt pozitivi în faza inițială şi se negativează sub regim de excludere sunt argumente foarte serioase de confirmare a diagnosticului de boală celiacă.

Datorită specificității și sensibilității crescute, în practica clinică se utilizează Ac anti-endomisium, anticorpii antitransglutaminază tisulară, antigliadină-deamidată. Conform „ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease " (2012), **prezența anticorpilor (Ac) anti-transglutaminază cu valori < 10 x valoarea normal (VN) impune efectuarea biopsiei intestinale**. **Dacă titrul Ac anti-transglutaminază este > 10 x VN, se recomandă continuarea investigațiilor cu determinarea Ac anti-endomisium și determinarea HLA**. **Dacă pacienții prezintă Ac anti-endomisium pozitivi, HLA DQ2/DQ8 prezent, se stabilește diagnosticul de BC fără efectuarea biopsiei intestinale**

Diagnosticul diferențial în BC se realizează cu intoleranța la proteinele laptelui de vacă, infestarea masivă cu Giardia lamblia, abetalipoproteinemia, boala Anderson.

Tratament

Principiul terapeutic esenţial în BC este reprezentat de excluderea tuturor alimentelor care conţin gluten din alimentaţie. Regimul fără gluten durează toată viaţa. Este obligatorie excluderea din alimentaţie a grâului, orzului, secarei, iar în ceea ce priveşte ovăzul, studiile efectuate în ultima perioadă au demonstrat că ingestia acestuia nu implică riscuri pentru unii pacienţi celiaci. Sunt interzise alimentele care conţin făină de grâu: pâine, biscuiţi, paste făinoase, pişcoturi, etc. De asemenea, nu se administrează preparate care pot conţine făină de grâu – mezeluri, conserve, produse zaharoase, semipreparate.

În ceea ce priveşte supravegherea calităţii regimului fără gluten, Ac anti-endomisium s-au dovedit a fi mai sensibili decât anticorpii antigliadină, aceştia din urmă normalizându-se chiar în condițiile unui regim incomplet respectat (cu ingerarea de cantităţi minime de gluten 3-5g/zi), dar sub care persistă modificările histologice.

VII.7. INTOLERANTA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ

Șef lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
Șef lucrări Dr. Dana Teodora Anton Păduraru

Definiție

Alergia la proteinele laptelui de vacă (APLV) se defineşte ca o reacţie de hipersensibilitate de tip imun produsă de proteinele laptelui de vacă (LV) ce survine la sugarul alimentat artificial şi copilul mic.

Este necesar să se facă diferenţa între **alergie** şi **intoleranţă** sau **reacţii adverse** la alimente, acestea fiind produse prin mecanisme neimune farmacologice, biochimice sau prin toxine alimentare. Deoarece simptomele sunt uneori foarte asemănătoare (în special cele digestive) şi testele alergologice adesea neconcludente, se preferă termenul de **intoleranţă la proteinele laptelui de vacă** (IPLV).

Epidemiologie

IPLV este cea mai frecventă cauză de diaree cronică la sugar şi reprezintă o complicaţie a alimentaţiei artificiale, cu evoluţie tranzitorie şi durată variabilă până la vârsta de 2 ani. Se întâlneşte la 3% dintre sugari (82% au simptome în primele 4 luni de viaţă, 89% până la vârsta de 1 an). Copiii cu probleme subiacente ca dermatita atopică au o incidenţă mai mare a APLV.

Etiopatogenie

Alergenii alimentari sunt glicoproteine, hidrosolubile, rezistente la căldură, mediu acid şi enzime. În LV au fost identificate peste 25 de fracţii proteice cu rol imunogenic; în ordinea capacității alergizante beta-lactoglobulina ocupă primul loc, urmată de cazeina, alfa-lactoglobulina, serumglobulina și albumina. APLV se asociază în proporţie de 30-50% cu alergia la proteinele din soia şi intoleranţa secundară la lactoză.

Fiziopatologia alergiei alimentare

În fiziopatologia alergiei alimentare intervin în special 3 factori: **alergenii alimentari, bariera gastrointestinală şi sistemul imunitar.**

LV conţine în medie 3,2g de proteine la 100ml (de trei ori mai mult decât laptele matern) și este prima sursă de proteine străine la sugar; ulterior, şi alte proteine devin mai importante (soia, ou, alune).

Mucoasa intestinală este mai permeabilă la sugarul mic, la care pasajul antigenelor (Ag) străine este uşurat de imaturitatea membranelor microvilozitare şi de numeroşi factori de agresiune posibili. Dezvoltarea reacţiilor gastrointestinale alergice la proteinele din LV este legată de predispoziţia genetică, urmată de sensibilizare.

Copiii alimentaţi cu LV dezvoltă răspuns imun faţă de proteine prin anticorpi (Ac) circulanţi IgG (rol protector), Ac IgA la nivelul mucoasei (rol protector), Ac IgE (reacţie alergică). Expunerea copilului cu teren atopic proteinele LV va determina secreția de IgE care ulterior se vor lega de mastocitele din tractul gastrointestinal, piele, aparat respirator. La următoarele expuneri la același Ag specific, mastocitele vor elibera mediatori care vor determina simptomatologia clinică.

Patogenia alergiei gastrointestinale are următoarele etape:

- predispoziţie genetică;
- sensibilizare (in utero, expunere precoce la alergen);
- deficitul barierei de mucoasă: imaturitate gastrointestinală (nou-născut, sugar);
- infecţii.

Tabel. 7.5. Factorii favorizanţi pentru alergia alimentară

Factori genetici	Factori exogeni
Istoric familial pozitiv de boală atopică Predispoziţia genetică de a sintetiza anticorpi tip IgE Niveluri scăzute de IgA la nou-născut şi sugar	Gastroenterite infecţioase acute Boala celiacă Boala intestinală inflamatorie Fibroza chistică Aclorhidria

Riscul de sensibilizare se întâlnește la nou-născut şi sugarul mic, la copiii cu teren atopic personal sau familial (astm, eczemă, urticarie), la cei cu suferinţă intestinală de orice origine (agresiune infecţioasă) sau deficit de IgA. Dacă în familie nu există antecedente de alergie, riscul de APLV este de 5-15%, iar dacă unul dintre părinți este alergic sau unul dintre frați, riscul de APLV sau altă boala atopică crește la 20-30-40 %. Dacă ambii părinți au manifestari alergice riscul pentru copil crește la 40-60%, iar dacă ambii parinți au aceeași boală alergică, riscul ajunge la 80% la copil pentru APLV sau altă boală alergică.

Tabloul clinic

Manifestările clinice din APLV se clasifică în digestive şi extradigestive, care pot coexista sau se pot succede la acelaşi pacient în cursul expunerii la proteinele din LV.

Manifestările digestive (gastrointestinale) sunt cele mai frecvent întâlnite în IPLV (58-80% din cazuri), reprezentate de:

- enteropatia indusă de LV este cauza principală de gastroenterită la sugarul mic, caracterizandu-se prin diaree persistentă, vărsături și sindrom carențial sever; sunt descrise două entități:

  - diaree acută cu simptome alergice (frecvent cutanate) - apar imediat (1-2 ore) după alimentatia cu LV (hipersensibilitate imediată);

  - diaree cronică adesea cu steatoree care apare la zile sau săptămâni de la introducerea LV în alimentație (hipersensibilitate întârziată).
- colita (proctita) – aspectul unei gastroenterite acute cu prezența mucusului, puroiului și/sau sângelui în materiile fecale.
- enteropatia exudativă cu pierderi crescute de proteine intestinale cu hipoproteinemie și posibilitatea aparitiei edemelor hipoproteice.
  - gastroenteritele trenante cu hemoragii oculte în scaun și sindrom anemic secundar;
  - enteropatia eozinofilică.
- sindromul de alergie orală – leziuni la nivelul cavității bucale (edem buze, palat, limbă cu/sau fără prurit oral, faringian, leziuni aftoase).
  - formele clinice cu regurgitații, vărsături și/sau grețuri (rar);
  - colicile și durerile abdominale pot domina tabloul clinic la unii copii cu APLV.
- malabsorbția si malnutriția secundară din APLV cu gastroenterită trenantă.
- constipația poate fi singura manifestare în APLV (6%) (tranzitul intestinal se normalizează după introducerea formulelor de lapte extensiv hidrolizate).

Manifestările extradigestive:

Manifestări cutanate **(**20-40% din cazuri) - cele mai frecvente sunt dermatita atopică, eczema, angioedemul, urticaria. Prezenţa dermatitei atopice creşte riscul de sensibilizare la proteinele LV de patru ori, iar la proteinele din ou de opt ori.

Manifestări respiratorii **(**4-25% din cazuri): rinoree recurentă sau persistentă, otită medie recurentă, bronşite recurente, wheezing recurent, edem laringean, sindrom Heiner (hemosideroza pulmonară).

Manifestări neurologice: hipotonie, apatie, agitaţie, iritabilitate, cefalee.

Alte manifestări sunt reprezentate de sindrom nefrotic, sindrom Goodpasture, tulburări de mineralizare osoasă.

Forma cu manifestări sistemice reprezentate de șocul anafilactic care apare rapid după ingestia de LV (minute) însoțit de fenomene urticariene și angioedem (manifestare rară).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele anamnestice (istoric personal şi familial), simptomatologie, dieta de eliminare (evoluţia clinică bună după dieta de excludere), testul de provocare (reapariţia simptomatologiei la reintroducerea LV în alimentaţie), determinarea IgE totale şi specifice, teste cutanate şi serice.

Testul de încărcare orală dublu orb contra placebo introdus în 1965 de Goldman rămâne și în prezent standardul de aur pentru afirmarea diagnosticului.

Teste de laborator

1. Teste imunologice: IgE totale (nu au valoare diagnostică), IgE specific pentru proteinele LV, complexele imune circulante, teste cutanate (prick test), teste de transformare limfoblastică (utile în formale subacute cu preponderenţă digestivă - pozitive mai ales în prezenţa beta-lactoglobulinei și cazeinei, rar a alfa-lactoglobulinei), teste bazate pe producerea de limfokine (LIF - leucocyte-migration-inhibition factor), dozarea histaminei plasmatice, test de eliberare a histaminei din bazofile (nu este de rutină).

2. Teste gastro-intestinale: biopsia jejunală, analiza scaunului (sânge, grăsimi, alfa 1-antitripsina), absorbţia zaharurilor, recto-sigmoidoscopia.

Diagnosticul diferențial depinde de forma clinică: boala celiacă, deficitul de lactază, mucoviscidoza, sindromul colonului iritabil pentru formele cu enterocolită, cu diferite alergodermii pentru formele cutanate și alte cauze de infecții respiratorii recidivante pentru formele respiratorii. Diagnosticul diferențial trebuie efectuat și în cazul sindromului nefrotic, șocului anafilactic.

Tratament

Tratamentul în APLV constă în excluderea absolută și prelungită a proteinelor LV și derivatelor LV (brânzeturi, iaurt, unt, carne de vită, etc) precum și a oricărui aliment ce are în compozitie LV. Preparatele cu proteine din soia sunt mai accesibile și mai ieftine, dar 20-40% din sugari cu APLV prezintă riscul de alergie la acestea (reacție alergică încrucișată). În formele cu enteropatie severă se va exclude inițial glutenul și lactoza.

Se recomandă folosirea formulelor de lapte extensiv hidrolizate (Alfare, Aptamil pepti) iar in formele cu enteropatie severă și malabsorbție soluții de aminoacizi (Alfamino, Neocate). După 12-18 luni se poate încerca testul de încărcare cu lapte ce va fi repetat anual până la redobândirea toleranței la proteinele din LV. APLV dispare după vârsta de 3 ani la 87% din copii.

Formulele de lapte hipoalergice (HA) (Nan HA) pot conține reziduuri antigenice, motiv pentru care se folosesc în scop profilactic.

Sugarii alimentaţi exclusiv la sân cu alergie alimentară vor primi alimentaţie naturală, iar pentru mamă se instituie dieta de excludere a LV din alimentaţie. Diversificarea trebuie începută tardiv, după vârsta de 6 luni, cu introducerea treptată a alimentelor mai puțin alergizante (de

exemplu, primul aliment introdus este orezul, carnea de vită se introduce după vârsta de 1 an, LV se introduce după vârsta de 2-3 ani, iar alunele, nucile, peştele după 3-4 ani).

Profilaxia APLV

Identificarea subiecților cu risc (anamnestic, IgE cordon ombilical).

Alimentaţia naturală reprezintă gold-standard de prevenţie a APLV la subiecții cu risc dacă se respectă următoarele recomandări: colostrul matern administrat cât mai precoce, în alimentaţia mixtă se folosesc formule hipoalergenice sau extensiv hidrolizate, mama se recomandă să evite alimentele cu potenţial alergic pe durata alăptării, diversificarea trebuie efectuată în condiţii speciale (evitarea diversificării precoce).

Pacientul cu APLV trebuie dispensarizat periodic (2 luni, 4 luni, 1 an, 2 ani, 3 ani) cu evaluare clinico- anamnestică şi testare alergică cutanată şi serică.

Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul sunt favorabile după excluderea completă a proteinelor alergizante din alimentația copilului. Restabilirea toleranței la proteinele LV se întâlnește la 25% din copii la vârsta de 1 an, iar la 3 ani majoritatea pacienților nu mai prezintă semne de APLV, dar pot prezenta sensibilizări la alte alimente (aproximativ 25% vor prezenta alergii respiratorii). La unii copii alergia la alune, nuci, pește și fructe de mare poate persista toată viața.

În absența dietei de excludere, riscul vital este posibil prin anafilaxie acută, malnutriție și sindrom carențial sever.

VII.8. OBEZITATEA

Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
Șef lucrări Dr. Trandafir Laura Mihaela

Definiție

Obezitatea este o tulburare cronică de nutriție a sugarului, copilului şi adolescentului caracterizată prin acumularea de grăsime în ţesutul adipos sau în alte ţesuturi şi organe, ca rezultat al dezechilibrului balanţei energetice.

Prevalența bolii este în creștere: conform OMS 22 milioane copii cu vârsta sub 5 ani sunt obezi, prevalența triplându-se în ultimii 30 ani și depășind pe cea a subnutriției. În România, prevalența variază între 5,5-14,3%. Pentru copiii supraponderali care au un părinte obez, riscul de a deveni adulţi obezi este mai mare comparativ cu copiii normoponderali. Dacă ambii părinţi sunt obezi, riscul copilului de a deveni obez este de 80%. 80% dintre adolescenţii obezi vor deveni adulţi obezi.

Obezitatea este o boală plurifactorială, factorii favorizanţi în apariția obezității fiind:

- factori prenatali: aportul caloric matern, diabetul matern, dismaturitatea, talia şi circumferinţa craniană mici la naştere;
- factori perinatali: climatul rece la naştere.

– factori post-natali: intensitatea procesului de creştere a grăsimii corporale până la vârsta de 1 an, alimentaţia artificială de la naştere, greutatea la vârsta adolescenţei.

Mecanismele fiziopatologice ale obezităţii sunt complexe şi sunt determinate de excesul de ţesut adipos, în special la nivel visceral. Cele mai importante perturbări întâlnite în obezitate sunt ale homeostaziei glucozei şi insulinei, dislipidemia şi hipercortizolemia.

Tablou clinic

a) Datele antropometrice caracteristice obezităţii sunt:
– greutate în exces faţă de talie, exces de greutate faţă de greutatea ideală a vârstei;
– talie normală sau chiar crescută faţă de media vârstei;
– circumferinţa braţ mediu superioară valorilor vârstei;
– grosimea ţesutului adipos subcutanat crescută faţă de valorile normale vârstei;
– maturaţia sexuală şi somatică (vârsta osoasă) normale sau accelerate.
b) Aspectul somatic: depunere de grăsime generalizată, simetrică, mărire de volum şi distensie a abdomenului.
c) Simptomatologie:
– probleme psihologice: imagine proastă referitoare la propria persoană, sentimente de inferioritate şi respingere din partea colectivităţii de copii de aceeaşi vârstă, depresie, frustrare, tendinţă la comportament antisocial, imaturitate în relaţiile familiale şi sociale, hiperdependenţă;
– simptome legate de supraîncărcarea mecanică reprezentată de excesul ponderal: dezadaptare cardio-circulatorie, oboseală, polipnee şi dispnee la eforturi moderate, edeme în ortostatism la membrele inferioare, dureri articulare;
– modificări cutanate: intertrigo, iritaţie tegumentară la nivelul plicilor, prurit, abcese, acnee;
– tulburări nespecifice: cefalee, vertij, astenie, meteorism, constipaţie, digestie dificilă, tulburări menstruale la adolescente.

Date de laborator şi paraclinice

- metabolismul glucidic: peste 50% dintre copiii obezi au toleranţa scăzută la glucoză;
- metabolismul lipidic: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, nivele crescute ale LDL şi apolipoproteinei B, scăderea HDL şi apolipoproteinei A-I;
- metabolismul proteic: creştere moderată a proteinelor serice, a α_2- şi β-globulinelor;
- profilul hormonal: un număr crescut de cazuri prezintă nivele serice crescute de insulină şi cortizol. Funcţia tiroidiană este, în general, normală;
- echilibrul hidro-electrolitic şi acido-bazic: retenţia de sodiu şi excreţia de potasiu sunt crescute, iar excreţia de aldosteron este semnificativ crescută.

Diagnostic diferenţial

În cazul unei suspiciuni de obezitate genetică sau endocrinologică, diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: sindromul Laurence-Moon-Biedl Bardet, sindromul Prader - Willi, sindromul Albright (pseudohipoparatiroidism), sindromul Cushing, sindromul Stein - Leventhal, sindromul Frolich, sindromul Klinefelter, sindromul Mauriac, glicogenoza Von Gierke.

Tratament

Tratamentul dietetic rămâne mijlocul terapeutic de bază.

Regimul de slăbire în perioada de creştere şi dezvoltare trebuie să asigure desfăşurarea normală a acestora, motiv pentru care nu pot fi depăşite anumite valori minime ale aportului caloric şi proteic al dietei:

- 110 calorii/kgc/zi la sugarul sub 6 luni şi 90 calorii/kgc/zi la sugarul între 6-12 luni;
- 60 calorii/kgc/zi din greutatea ideală pentru vârstă la copilul preşcolar şi şcolar sub 12 ani;
- 850 calorii /zi la adolescent în perioada de slăbire şi 1000 calorii/zi după perioada iniţială de minimum o lună.

La cei mai mulţi copii obezi se obţin rezultate favorabile prin scăderea aportului caloric anterior cu 30%.

Conţinutul dietei în principii nutritive: 20% proteine, 40% glucide, 40% lipide. Se recomandă 5-6 mese/zi, cu următoarea repartiţie a caloriilor: 20% la micul dejun, 30% la prânz, 20% la cină şi câte 15% la 2 gustări în varianta cu 5 mese/zi sau câte 10% la 3 gustări în varianta cu 6 mese/zi. Dieta este adecvată în cazul inducerii unei scăderi ponderale de 0,5-2 kg/săptămână.

La sugarul obez, scopul tratamentului nu este reducerea greutăţii, ci încetinirea ratei de creştere ponderală în raport cu creşterea taliei.

a) activitatea fizică: deţine un rol important în programul de slăbire prin realizarea unei discordanţe între aportul caloric şi cheltuielile energetice crescute. Activitatea fizică va fi aleasă în funcţie de personalitatea, preferinţele şi aptitudinile copilului.
b) terapia comportamentală: are ca scop corectarea obiceiurile care au determinat excesul ponderal şi promovarea unui stil de viaţă sănătos.
c) tratamentul medicamentos: are un rol minor.
d) tratamentul chirurgical: tehnicile chirurgicale recomandate adultului nu sunt adecvate copilului.

Evoluție și prognostic

Profilaxia trebuie să înceapă încă din perioada prenatală prin identificarea părinţilor cu risc familial crescut pentru obezitate.

Factorii care pot influenţa evoluţia şi prognosticul obezităţii sunt:

- etiologia: obezitatea endocrină este mai refractară la terapia dietetică comparativ cu obezitatea exogenă;
- severitatea: gradele mai severe răspund mai slab la terapie şi au risc mai mare de complicaţii;
- durata evoluţiei: pe măsura învechirii bolii, obiceiurile alimentare sunt mai greu influenţabile de măsurile terapeutice;
- vârsta: perioadele critice în dezvoltarea obezităţii sunt perioada de sugar, preşcolar şi adolescent;
- răspunsul la tratamentul dietetic.

Rezultatele favorabile ale regimului de slăbire sunt reprezentate de: dobândirea unei senzaţii de bunăstare, scăderea valorilor tensiunii arteriale, îmbunătăţirea funcţiei cardiace, reducerea numărului de apnei/oră, creşterea saturaţiei sanguine în oxigen şi a capacităţii

pulmonare, diminuarea hiperglicemiei şi a hiperinsulinemiei bazale şi post-prandiale şi reducerea insulinorezistenţei, ameliorarea simptomatologiei osteo-articulare.

Complicațiile obezității

- complicaţii ortopedice: genu valgum, picior plat, boală Blount, coxa vara, epifizita capului femural, necroza aseptică de cap femural, hiperlordoză, dureri ale membrelor inferioare după ortostatism prelungit;
- complicaţii metabolice: dislipidemie, hiperinsulinism, rezistenţă la insulină, diabet zaharat tip II, hiperuricemie (rar);
- complicaţii hormonale: hiperandrogenemie, tulburări ale ciclului menstrual, hipercorticism reactiv;
- complicaţii respiratorii: sindroame de hipoventilaţie, apneea obstructivă din timpul somnului, astmul bronşic. Forma extremă de manifestare a sindromului de hipoventilaţie alveolară este sindromul Pickwick.
- complicaţii cardio-vasculare: hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară dreaptă, ateroscleroza coronariană sau generalizată;
- complicaţii digestive: steatoză hepatică, litiază biliară, colecistită;
- complicaţii psihologice: deficite neuro-cognitive, sentimente de inferioritate, conflicte familiale, izolare socială, dificultăţi şcolare,absenteism, imaturitate emoţională şi psihică;
- complicaţii endocrine: boală polichistică ovariană;
- complicaţii cutanate: infecţii cutanate micotice şi bacteriene, tulburări trofice ale membrelor inferioare, displazii unghiale.

VII.9. DIABETUL ZAHARAT

Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
Dr. Carmen Oltean
Șef lucrări Dr.Trandafir Laura Mihaela

Definiție

Diabetul zaharat reprezintă o tulburare metabolică cronică de etiologie plurifactorială determinată de deficitul relativ sau absolut de insulină sau acţiunea deficitară a acesteia, având drept consecință incapacitatea celulei de a utiliza glucoza ca sursa energetică, apariția hiperglicemiei cu glicozurie, utilizarea altor substraturi energetice (proteine, lipide) și perturbări hidro-electrolitice şi acido-bazice prin diureză osmotică.

Clasificarea diabetului zaharat (ISPAD Consensus Guidelines, 2007)

1. Diabet zaharat tip1 (autoimun sau idiopatic)
2. Diabet zaharat tip 2
3. Alte tipuri de diabet : Defecte genetice ale funcţiei celulei β pancreatice, defecte genetice ale acţiunii insulinei, boli ale pancreasului endocrin, endocrinopatii, indus medicamentos sau chimic, infecţii, forme rare de diabet mediat imun
4. Diabet gestațional

La entităţile mai sus menţionate se adaugă două categorii intermediare între homeostazia glicemică normală şi diabetul zaharat:
- scăderea toleranţei la glucoză (Impaired Glucose Tolerance – IGT): glicemia a jeun sub 126 mg%, dar glicemia la 2 ore (TTGO) între 140-200 mg%;
- alterarea glicemiei a jeun (Impaired Fasting Glucose – IFG): glicemia a jeun 110 – 125 mg%.

●DIABETUL ZAHARAT TIP I

Această entitate se caracterizează prin insulinopenie severă necesitând aportul exogen de insulină pentru a asigura supravieţuirea organismului și prevenirea complicaţiilor acute și cronice. Este forma cea mai frecvent întâlnită la vârsta pediatrică (peste 90% cazuri).

Epidemiologie

Doar 5% din populaţia globului suferă de DZ tip I, dar se apreciază că incidenţa bolii este subevaluată datorită lipsei de studii populaţionale sau caracterului deficitar al acestora din regiunile defavorizate (Africa, Asia, America de Sud).

În Europa se constată o distribuţie diferenţiată „nord-sud” în sensul unei incidenţe mult crescute în regiunile nordice (Finlanda, Norvegia, Suedia – 39,9/100.000 loc.) comparativ cu cele sudice (Italia – 9/100.000 loc). Pe glob, incidenţa minimă raportată este de 0,5/100.000 locuitori, în Peru. Variaţii substanţiale există între ţări apropiate, cu stiluri de viaţă diferite ca Estonia şi Finlanda şi între populaţii similare genetic cum ar fi cele din Islanda şi Norvegia; aceste variaţii sprijină puternic importanţa factorilor de mediu în dezvoltarea DID.

Valori scăzute ale incidenţei DID se întâlnesc în rândul populaţiilor asiatice, populaţiei de culoare din Africa, Australia, Noua Zeelandă, Europa Centrală (de exemplu, China: 0,61 cazuri/100 000 locuitori.).

Prevalența și incidența în România

Riscul apariţiei DID la copil în România este mic şi rămâne relativ constant în perioada adolescenţei. În România, la grupa de vârsta 0 – 14 ani, incidenţa este de 3,5%ooo (Registrul National de Diabet – 1996), cu o frecvenţă mai mare a cazurilor în Transilvania (4%oooo) şi Moldova (3,86%oooo).

În ţara noastră prevalenţa cazurilor cunoscute de boală este considerată de 3,2 % (urban 4-4,5 %, rural 1,4-2,8 %). Incidenţa diabetului zaharat tip 1 în România este de valoare medie comparativ cu cea de pe glob.

Factorii de mediu acţionează ca agenţi precipitanţi ai diabetului zaharat tip 1 la persoanele predispuse genetic.

Incidenţa sezonieră: se constată o tendinţă de creştere a incidenţei în anotimpul rece (toamna, iarna), posibil legat de afecţiunile intercurente ce acţionează ca trigger în declanşarea diabetului zaharat.

Sexul. Influenţa sexului variază cu ratele incidenţei globale. Tendinţa este similară pentru ambele sexe, dar vârful constant de la pubertate apare precoce în cazul sexului feminin.

Vârsta. Diabetul zaharat poate surveni la orice vârstă. Ratele de incidenţă cresc cu vârsta până la jumătatea pubertăţii, urmată după pubertate de un declin. În funcţie de vârstă, s-a

constatat existenţa a doua vârfuri de incidenţă: în perioada de preşcolar (legat de expunerea la factorii infecţioşi) şi la pubertate (dependent de „furtuna hormonală" specifică acestei vârste). Debutul în primul an de viaţă**,** deşi neobişnuit, poate surveni şi trebuie evocat şi investigat la orice sugar sau copil mic cu simptomatologie evocatoare sau neexplicată.

Etape evolutive ale diabetului tip I (DID)

Prediabet: stare ce precede debutul clinic al diabetului cu luni sau ani, caracterizată prin prezenţa anticorpilor împotriva mai multor antigene ale celulelor insulare. Scăderea severă a secreţiei de insulină în faza precoce conferă risc de aproape 100% de DZ tip 1 după 5 ani.

Perioada de stare, caracterizată prin apariţia simptomatologiei clasice de diabet (poliurie, polidipsie, posibil cetoza), ce permite stabilirea diagnosticului şi instituirea terapiei specifice.

Semnele clinice însoţitoare sunt:

- enurezis cu debut recent sau persistent;
- dureri abdominale cu/fără vărsături;
- staţionare/scădere ponderală;
- oboseala, iritabilitate, scăderea performanţelor şcolare;
- infecţii cutanate recurente;
- candidoză vaginală.

Perioada de remisiune parţială („luna de miere"): perioada de după diagnosticarea DID în timpul căreia poate exista secreţie continuă şi relativ eficientă de insulină endogenă (necesarul exogen fiind < 0,5UI insulina/kg/zi), ca rezultat al diminuării insulitei autoimune sub insulinoterapie.

Aproximativ 30-60% din copii și adolescenţi prezintă o perioada de remisiune în primele 1-6 luni de la instituirea tratamentului insulinic. Apariţia şi durata perioadei de remisiune diferă de la caz la caz, dependent de secreţia restantă de insulină endogenă şi de intensitatea procesului autoimun.

Dependenţa totală și permanentă de insulină: când s-au epuizat toate rezervele pancreatice de insulină, individul este total dependent de insulina exogenă.

Modalităţi de debut

▪ Debut acut sau rapid – apare preponderent la copilul mic (4% din cazuri). Simptomele se instalează rapid în 2-3 zile. Semne caracteristice sunt: coma, precoma, setea, dureri abdominale (50% din cazuri), exicoză rapid instalată în lipsa vărsăturilor şi diareei.

▪ Debut intermediar – este cel mai frecvent întâlnit (80-90% din cazuri). Instalarea simptomelor se face în 2-4 până la 6-8 săptămâni, cu următoarele semne sugestive: poliurie, polidipsie, polifagie, scădere în greutate, astenie, pierderea capacităţii de concentrare, vărsături, dureri abdominale.

▪ Debut lent (prelungit) – întâlnit rar (6% din cazuri), la copiii mari şi adolescenţi. Evoluţia semnelor se derulează în luni sau chiar 1-2 ani. Semne caracteristice: sete, poliurie progresivă, slăbire accentuată progresiv (5-10 kg), scăderea capacităţii de efort, foame sau inapetenţă, prurit, dermite secundare sau piodermită.

Diagnosticul clinico-biologic al DID

După severitatea tabloului clinico-biologic, la diagnostic copilul se încadrează în una din următoarele categorii:

▪ **hiperglicemie şi glicozurie** – stadiul cel mai uşor, în care pe primul plan este poliuria (diureza peste 2000 ml/zi, prin diureza osmotică) cu nicturie (treziri nocturne repetate) ± enurezis, polidipsia, polifagia, scăderea ponderală (prin catabolismul proteinelor şi lipidelor), astenia fizică şi intelectuală marcată (prin deficit energetic).

▪ **hiperglicemie cu glicozurie şi cetoză** – în acest stadiu predomină manifestările de cetoză: halena acetonemică, dureri abdominale, staza gastrică, anorexie, greţuri şi vărsături, cetonurie.

▪ **hiperglicemie, glicozurie cu cetoză şi acidoză** – predomină semnele de cetoză şi acidoză metabolică: dureri abdominale intense, uneori chiar cu apărare musculară ce poate mima abdomenul acut, polipnee cu respiraţii ample de tip Kussmaul, fatigabilitate, semne de deshidratare hipertonă (tegumente și mucoase uscate, pliu cutanat persistent, buze uscate, globi oculari hipotoni, congestia feței).

▪ **hiperglicemie, glicozurie, cetoză cu acidoză şi comă (precomă)** – stadiul cel mai sever, dominat de modificări ale stării de conştienţă (cefalee, somnolenţă, dezorientare temporo-spaţială, diminuarea reflexelor osteo-tendinoase) prin deshidratare hiperosmolară şi acidoză metabolică.

Diagnostic de laborator

1. **Investigaţii obligatorii pentru confirmarea diagnosticului de DID**

- *glicemia bazală* – peste 126 mg% (7 mmoli/l) sau glicemia peste 200 mg% in cursul zilei; uneori este necesar un profil glicemic;

  Glicemia bazală > 110 mg% necesită TTGO (1 mmol/l = 18,2 mg%);
- *glicozuria* (obligatoriu asociata cu hiperglicemie); glicozuria apare la valori ale glicemiei ≥ 180 mg% (depăşirea pragului renal) ;
- *cetonuria* + → ++++ (obligatoriu asociată cu hiperglicemia); poate fi prezentă sau nu, dependent de gravitatea dezechilibrului glicemic;
- în caz de suspiciune – testul de toleranţă la glucoză orală (TTGO).

Condiţii de efectuare a TTGO:

- 3 zile înaintea testului alimentaţia trebuie să fie echilibrată (50% glucide, 15-20% proteine, 30-35% lipide), fără restricţii alimentare;
- post de cel puţin 12 ore înaintea testului;
- efectuarea testului în cursul dimineţii;
- doza de glucoză 1,75 g/kg (calculat pentru greutatea ideală), maxim 75 g (indiferent de greutate).

Interpretarea TTGO este prezentată în tabelul nr.7.6.

Tabel nr.7.6. Interpretarea TTGO (Asociația Americană de Diabet)

	Valori glicemice		
	Plasma	**Sange venos**	**Sange capilar**
Diabet zaharat			
à Jeun	≥ 126 mg%	> 110 mg%	≥ 110 mg%
la 2 ore	≥ 200 mg%	≥ 180 mg%	≥ 200 mg%
Toleranță scăzută la glucoză	< 126 mg%	< 110 mg%	< 110 mg%
à jeun	140 – 200 mg%	120 – 180 mg%	140 – 200 mg%
la 2 ore			
Modificarea glicemiei bazale	110 – 126 mg%	100 – 110 mg%	100 – 110 mg%
à jeun	< 140 mg%	< 120 mg%	< 140 mg%
la 2 ore			
Normal			
à jeun	< 110 mg%	< 100 mg%	< 100 mg%
la 2 ore	<140 mg%	< 120 mg%	< 140 mg%

2. **Investigaţii neobligatorii**

- *HbA1c* – pentru evaluarea severităţii şi duratei dezechilibrului metabolic;

HbA1c nu reprezintă o investigaţie obligatorie la debut, dar este obligatorie pentru monitorizarea evoluţiei tuturor tipurilor de diabet zaharat. Este dependentă de valorile glicemiei în ultimele 3 luni şi traduce încărcarea cu glucoză a globulului roşu a cărui durată de viaţa este de 90-120 zile (valoare normală = 4,8 – 6%).

- *insulinemia:*
  - bazală este 10 mU/ml (sugar 4,5 ± 2 mU/ml);
  - postprandială este 80-100 mU/ml (sugar 11,5 ± 5 mU/ml).
- *peptidul C* (normal 0,6 mmol/l); evaluează secreţia endogenă reziduală de insulină;
- *markeri imuni* – anticorpi anti-celulă beta pancreatică, anticorpi antiinsulari.
- *tipul HLA.*

3. **Investigaţii pentru diagnosticul complicaţiilor şi monitorizarea tratamentului:**

★ leucocitoza – în infecţii, stres metabolic;

★ lipide: deseori la debut se constata trigliceride crescute, acizi graşi liberi crescuţi, colesterol crescut, LDL crescut, prin stimularea gluconeogenezei; pe parcursul evoluţiei diabetului, hiperlipemia poate să apară ca o consecinţă a controlului metabolic defectuos.

★ ionograma, pH – indicate în caz de cetonurie pozitivă, comă, precomă;

★ funcţia tiroidiană - T3, T4, TSH, anticorpi antitiroidieni.

Deoarece diabetul zaharat tip 1 este o boala autoimună, este posibilă apariţia Ac antitiroidieni pe parcursul evoluţiei diabetului. Depistarea acestora traduce riscul tiroiditei autoimune ce perturbă managementul diabetului. Se recomandă dozarea acestora la pubertate (după vârsta de 12 ani) şi în cazul titrului pozitiv, reevaluare anuală.

★ funcţia CSR (cortisol plasmatic) → în caz de rezistenţă crescută la insulină;

★ consult oftalmologic la debut şi apoi anual începând de la vârsta pubertara sau după 5 ani de evoluţie a diabetului.

★ investigarea funcţiei renale: microalbuminuria (20-200 μg/min/1,73 m^2); dozarea microalbuminuriei se face anual, după o vechime de 5 ani a DZ tip 1, dacă diabetul a fost diagnosticat înainte de pubertate sau indiferent de vechime, dacă diabetul a fost diagnosticat după pubertate;

★ investigaţii cardiologice, EEG;

★ anticorpi antigliadină, anticorpi antiendomisium şi anticorpi anti transglutaminază tisulară; atât DZ cât şi celiachia recunosc mecanismul imun, astfel că unii copii cu DID pot avea sau pot dezvolta boală celiacă (prevalența bolii celiace în rândul populaţiei generale este de 0,3-0,7%, comparativ cu prevalenţa celiachiei la pacienţii cu DZ tip 1 care este de 3,9%). În cazul prezenţei acestor Ac se recomandă biopsia jejunală pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de celiachie.

Diagnostic diferential

- diabet insipid;
- hipertiroidism;
- feocromocitom;
- glicozuria renală;
- intoxicaţii cu salicilaţi.

Alte boli:

- diabet zaharat tip 2;
- polidipsia psihogenică;
- diabetul insipid nefrogenic sau hipofizar;
- insuficienţa renală faza poliurică;
- hiperglicemii tranzitorii - asociate altor boli sau stress-ului;
- terapia steroidiană;
- sindrom Münchausen.

Diagnosticul diferenţial al comei iniţiale se face cu:

- intoxicaţii accidentale (salicilaţi);
- meningoencefalite;
- alte cauze neurologice (rupturi vasculare, edem cerebral acut infecţios);
- come hiperosmolare;
- coma hipoglicemică sau hiperglicemică.

După particularităţi şi semne clinice se face diagnostic diferenţial cu:

- abdomen acut;
- encefalite;
- cetoze de alte etiologii;
- deshidratare severă la sugar (toxicoza sugarului).

Acidoza metabolică din boli ereditare de metabolism.

Glicozuria DID cu alte glicozurii:

- diabet renal;
- tubulopatii cronice sau tubulopatii acute – intoxicaţii cu Pb, Hg, hemoglobinurie, mioglobinurie;
- pielonefrite.

Glicozuria diabetului cu alte meliturii – lactozuria, galactozuria, fructozuria, pentozuria, zaharozuria.

Tratament

Mijloacele terapeutice sunt :

1. insulinoterapia
2. alimentaţia
3. exerciţiul fizic
4. educaţia
5. autocontrolul glicemiei si glicozuriei.

1. Insulinoterapia

Toţi pacienţii diagnosticaţi cu DZ tip 1 vor efectua tratament cu insulină zilnic, toată viaţa, aceasta fiind o condiţie esenţială pentru supravieţuire.

Insulina a fost descoperită de savantul roman Nicolae Paulescu în 1921 (denumită pancreina) şi utilizată terapeutic pentru prima dată în 1922 la un copil de 14 ani de către Collip, Banting, MacLeod şi Best (premiul Nobel). Tratamentul cu insulină încearcă să copieze secreţia fiziologică de insulină.

Clasificarea insulinelor după ***durata de acţiune***:

1. *insuline prandiale (R):* acţiune rapidă, se utilizează înaintea meselor principale (înlocuiesc secreţia prandială a pancreasului)
   - insuline rapide: se administrează cu 15-20 minute înainte de masă
   - analogi de insulină rapidă: se pot administra imediat înainte de masă sau postprandial la cei cu apetit capricios, dependent de glucidele ingerate
2. *insuline bazale (I):* acţiune intermediară sau prelungită, înlocuiesc secreţia bazală de insulină a pancreasului:
   - insuline bazale cu acţiune prelungită: utilizate în schema bazal-bolus terapie sau în schema bicotidiană de insulină ;
   - analogi de insulină cu acţiune prelungită.
3. *insuline premixate:* amestecuri gata preparate de insulină rapidă sau analogi de insulină rapidă cu insulină prelungită sau analog de insulină prelungită, în diferite concentraţii; utile când aderenţa la tratament este scăzută, dar nu oferă flexibilitate în cazul unui aport alimentar variabil.
4. *insulina inhalată:* acţiune rapidă, dar neaprobată încă la copil.

Doza de insulină: aproximativ 1 UI/kg/zi, din care necesar bazal 0,35 UI/kg/zi şi necesar prandial 0,65 UI/kg/zi. Stabilirea dozelor de insulină se face individual, depinzând de mai mulţi factori: stadiul evolutiv al diabetului, profil glicemic, vârsta, greutate, alimentaţie, exerciţiu fizic, intercurenţe infecţioase, starea locurilor de injecţie.

Necesar de insulină în funcţie de stadiul evolutiv:

- debut: 0,75 – 1,5 UI/kg/zi;
- perioada de remisiune („luna de miere”): ≤ 0,5 UI/kg/zi; în această etapă mai există secreţie restantă de insulină endogenă;
- perioada de stare: 0,8 – 1 UI/kg/zi; în aceasta etapă s-au epuizat rezervele proprii de insulină.

Pompa de insulina asigură administrarea continuă prin infuzie subcutanată a insulinei (CSII), mimând secreţia fiziologică a pancreasului. Utilizează numai insulina prandială.

Complicaţiile insulinoterapiei sunt:

-fenomen Somogy: hiperglicemia matinală ce urmează unei hipoglicemii nocturne prin intervenţia hormonilor de contrareglare → se reduce doza de insulină de seară;

- fenomen dawn ("de zori"): hiperglicemia matinală secundară secreţiei crescute de hormon de creştere din a doua parte a nopţii → se creşte doza de insulină de seară;

- lipodistrofii la locul de injecţie;

- reacţii alergice;

- edeme postinsulinice (apar rar, la începutul tratamentului);

- rezistenţa la insulină (când doza zilnică este peste 2,5 UI/kg/zi).

2. Regimul alimentar (dieta)

Principii generale:

- alimentaţia copilului diabetic este asemănătoare cu a omologului său nediabetic;

- cantitatea de glucide (pentru masa de la aceeaşi oră) trebuie sa fie constantă de la o zi la alta;

- planificarea meselor se face în corelaţie cu schema de insulinoterapie practicată;

- individualizarea mesei fiecărui copil în parte;

- satisfacerea apetitului şi a gusturilor copilului(variaţie gastrotehnică);

- proporţia optimă a principiilor nutritive,conţinut crescut în fibre alimentare şi atitudine prudentă faţă de zahăr, permis numai uneori în cantităţi mici şi la finele prânzurilor mixte.

Necesarul caloric =1000 calorii + 100 cal/an vârstă. Necesarul de glucide: 50 – 55% din calorii.

Se recomandă glucide cu absorbţie rapidă: glucoza, zahăr, dar şi glucide cu absorbţie lentă: amidon din pâine, făinoase, cartofi, orez.

Necesar proteine: 12 – 15% (max. 20 %). Se va evita excesul de proteine care conduce la suprasolicitare renală.

Raportul dintre proteinele animale / proteinele vegetale = 1/1.

Necesar lipidic: 25 – 30% din care: 10% - acizi graşi saturaţi, 6 – 8% acizi graşi, polinesaturaţi şi 12 – 14% acizi graşi mononesaturaţi şi colesterol maxim 250 mg/zi.

Fibre alimentare: 10 – 40 g/zi. Exemple: cereale, legume, fructe, seminţe.

Sunt necesare pentru combaterea constipaţiei, prevenirea cancerului de colon şi scăderea ratei de absorbţie a grăsimilor.

Orarul meselor este dependent de schema de insulinoterapie folosită şi de tipul de insulină:

▪*insulinoterapie intensivă cu insulină rapidă:*

- Mic dejun – 20% glucide și calorii
- Gustare – 10%
- Prânz – 30%
- Gustare – 10%
- Cina – 20%
- Gustare – 10%.

▪ *cu analogi:*

- Mic dejun - 30% glucide
- Prânz - 40%
- Cina - 30%
- se renunţă la gustări.

3. Activitatea fizică

Recomandări practice:

- autocontrolul glicemic înainte, în timpul şi după exerciţiul fizic; este necesar un bun control metabolic, să nu fie cu hiperglicemie (mai mare de 300 mg/dl), nici cetoză;
- să aibă întotdeauna zahăr asupra sa;
- creşterea progresivă a intensităţii şi duratei efortului fizic;
- în primele trei ore care preced efortul mănâncă glucide cu absorbţie lentă, pentru saturarea rezervelor musculare şi hepatice de glicogen;
- ingestia de glucide înainte, în cursul şi după exerciţiul fizic în caz de efort neprevăzut;
- în caz de efort prelungit va bea băuturi dulci (apă cu glucoză 6-8%) sau se vor mânca dulciuri (prăjituri, ciocolată) înainte de efort, în timpul efortului la fiecare 30-45 de minute şi după efort; o recomandare generală este de a consuma *15 g de glucide la fiecare 40 de minute de sport*;
- controlul glicemiei înaintea culcării care urmează unui exerciţiu fizic este important pentru a evita hipoglicemia nocturnă;
- reducerea dozei de insulină care acţionează în cursul sau imediat după efort;
- evitarea injectării insulinei într-o zonă supusă efortului fizic.

Copilul cu diabet nu trebuie scutit de orele de educaţie fizică la şcoală.

4. Educația terapeutică

Obiective:

- asigurarea si menţinerea echilibrului metabolic;
- preluarea progresiva a responsabilităţilor terapeutice de către copil;
- integrare psiho-sociala optimă;
- reducerea complicaţiilor acute si cronice.

5. Autocontrolul și monitorizarea constau în:

- efectuarea la domiciliu a glicemiei, glicozuriei si cetonuriei;
- interpretarea rezultatelor obţinute;
- adaptarea dozelor si alimentaţiei pentru obţinerea unui echilibru metabolic optim.

Complicații

Complicaţiile care pot apare sunt:

▪ **Complicații acute:**

- hipoglicemia - cea mai frecventă şi mai de temut complicaţie a diabetului;
- hiperglicemia;
- cetoza diabetică.

Hipoglicemia:

Principalele cauze de hipoglicemie sunt:

- mese sau gustări inadecvate sau omise;
- activitate fizică fără consum corespunzător de alimente;
- acţiune excesivă a insulinei sau injectare excesivă de insulină.

Formele clinice de hipoglicemie sunt:

Forma uşoară: bolnavul este conştient de apariţia hipoglicemiei, reacţionează la aceasta şi ia singur măsurile terapeutice necesare, cu excepţia copiilor cu vârsta sub 5-6 ani care nu sunt capabili să se ajute singuri. Clinic, bolnavul prezintă foame, slăbiciune, tremurături, nervozitate, anxietate, transpiraţii, paloare, palpitaţii şi tahicardie, neuroglicopenie uşoară, atenţie şi performanţe cognitive scăzute.

Măsuri terapeutice: se administrează suc, limonadă dulce sau băuturi tonice (100 ml), lapte (150 ml), se va lua gustarea sau masa programată, dacă episodul apare cu 15-30 de minute înainte de o masă planificată.

Forma moderată: bolnavul nu poate reacţiona la hipoglicemie şi necesită ajutorul altcuiva, dar tratamentul pe cale orală este suficient. Clinic, bolnavul prezintă cefalee, dureri abdominale, modificări de comportament, agresivitate, vedere redusă sau dublă, confuzie, somnolenţă, astenie fizică, dificultăţi de vorbire, tahicardie, midriază, paloare, transpiraţii.

Măsurile terapeutice constau în administrare de 10-20 g glucoză instant, urmată de o gustare. Doza de zahăr indicată este: 5 g la sugar şi copilul mic, 10 g după vârsta de 5 ani, 15 g la adolescent, 1 cub zahăr echivalent cu o linguriţă, echivalent cu 5 g zahăr.

Forma severă (glicemia este mai mică decât 40 mg%): bolnavul este semiconştient sau în comă, cu sau fără convulsii şi necesită tratament parenteral (glucagon sau glucoză i.v.). Apare la un diabetic cunoscut, tratat cu insulină, cu aport alimentar scăzut şi efort fizic intens, uneori cu limitare de aport prin vărsături. Clinic, debutul este brusc, cu următoarele semne: foame, tremurături, transpiraţii abundente, tulburări vizuale (diplopie, vedere înceţoşată), iritabilitate, mici tulburări emoţionale, confuzie mintală, tegumente umede, reci, cu pliu cutanat elastic, extremităţi reci, TA normală sau crescută, pupile dilatate, ROT exagerate, semne piramidale prezente plus convulsii mioclonice, respiraţii nazale, absenţa vărsăturilor.

Măsuri terapeutice:

- în afara spitalului (ambulator): injectarea de glucagon (s.c., i.m., i.v.) 0,3 mg la sugar, 0,5 mg la copilul sub 10 ani şi 1 mg la copilul peste 10 ani. În absenţa răspunsului se repetă administrarea după 10 minute.
- în spital – administrare de glucoză 20% i.v. în bolus (0,2 g/kg), cu revizuirea diagnosticului.
-La pacientul comatos se va administra glucoză i.v. (preferabil soluţie de glucoză 10%), dacă coma persistă se vor căuta alte cauze.

Toate terapiile pentru hipoglicemie rezolvă problema în aproximativ 10 minute. Excesul de tratament al hipoglicemiei, fără verificarea glicemiei, poate duce la edem cerebral şi moarte.

Cetoacidoza diabetică

Este mai puţin frecventă ca hipoglicemia, dar poate fi o urgenţă ameninţătoare de viaţă.

Clinic, glicemia este mai mare de 120 mg/dl, sunt prezente glicozuria, cetoza, acidoza metabolică şi este întâlnită la un diabetic cunoscut, declanşată frecvent de infecţii intercurente, cu instalare progresivă. Semne clinice: pentru început apar anorexie, vărsături, polipnee cu

dispnee (respiraţie Küssmaul), obnubilare, somnolenţă. Examenul obiectiv relevă tegumente uscate, cu pliu persistent, extremităţi reci, cianotice, hipotensiune, reflexe osteo-tendinoase diminuate, cu agravare: vărsături, polipnee acidotică, sindrom de deshidratare acută cu diureză păstrată, colaps.

Tratamentul cetoacidozei diabetice are următoarele obiective:

- corectarea hiperglicemiei → insulinoterapie + aport lichidian;
- refacerea deficitului hidro-electrolitic → înlocuirea pierderilor şi acoperirea necesarului;
- corectarea acidozei metabolice → insulinoterapie, aport lichidian ± bicarbonat de sodiu;
- tratamentul factorilor favorizanţi → antibioterapie;
- prevenirea complicaţiilor tratamentului CAD → evitarea corecţiei brutale a hiperglicemiei, dezechilibrului hidric, acidozei metabolice.

Tratamentul cetoacidozei diabetice se efectuează numai în spital.

▪ **Complicaţii cronice:**

- complicaţii nutriţionale (sindrom Nobécourt, sindrom Mauriac);
- complicaţii metabolice – dislipidemii;
- complicaţii cronice degenerative:
    1. vasculare: retinopatia diabetică, nefropatia diabetică şi hipertensiunea arterială; neuropatia diabetică; ateroscleroza, cardiopatia;
    2. lipodistrofia şi hipertofia la locul injecţiei;
    3. limitarea mobilităţii articulare (chiroartropatia).

Bolile autoimune asociate care pot apare sunt:

- hipotiroidismul: 2-5% din copiii cu diabet zaharat;
- hipertiroidismul: 1% din copiii cu diabet zaharat;
- boala Addison: este rară, afectează mai puţin de 1% din copiii cu diabet zaharat;
- boala celiacă: rezultatele recente au arătat o prevalenţă a bolii celiace la copiii cu DID de 3,9%, mult crescută comparativ cu populaţia generală (0,3-0,7%). Boala celiacă apare rar înaintea debutului diabetului zaharat tip I, dar diverse studii au demonstrat că serologia pentru celiachie devine pozitivă după maximum patru ani de evoluţie a diabetului. Unii autori apreciază că 82% din copiii cu diabet şi celiachie sunt serologic pozitivi pentru anticorpi antitransglutaminază încă de la debutul diabetului.
- necrobioza lipoidică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Anderson JA. Milk, eggs, and peanuts: Food allergies in children. American Familz Physician. 1997, 56 (5), 1365-1374.
2. Anton Dana-Teodora. Obezitatea. în Anton Dana-Teodora (coordonator) – PEDIATRIE – Noțiuni fundamentale.Editura „Gr.T.Popa" UMF Iași, 2012: 166-177.
3. Anton Dana-Teodora. PEDIATRIE - Suport de lucrari practice pentru specializarea Nutritie si Dietetica- Facultatea de Medicina. Editura "Gr.T.Popa" Iasi 2014.
4. Anton Dana-Teodora. Rahitismul carențial în Anton Dana-Teodora (coordonator) – PEDIATRIE –Noțiuni fundamentale. Editura „Gr.T.Popa" UMF Iași, 2012: 125-132.
5. Anton Păduraru Dana Teodora - Intoleranța la proteinele laptelui de vacă, Tratat de Pediatrie, sub redacția Iordache Constantin, Editura Grigore T. Popa, Iași.
6. August G, Caprio Sonia, Fennoy Ilene, Freemark M, Kaufman Francine, Lustig R și colab. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(12): 4576-4599.
7. Barlow E Sarah, Trowbridge FL, Klish WJ, Dietz H.W- Treatment of child and adolescent obesity: reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians, Pediatrics 2002; 110(1 Pt 2):229-35.
8. Barlow E. Sarah, Dietz H.W.- Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Reccommendations, Pediatrics, 1998;102(3):26-30
9. Burlea M, Rahitismul în Diaconu G, *Patologie pediatrică*. Ed. Spiru Haret şi Ed. Tehnică-Info 2003; 470-477.
10. Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Kiess W. Diabetes în childhood and adolescents Karger Verlag, Basel, 2005
11. Ciofu E, Ciofu C, *Esenţialul în Pediatrie* Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti 2002; 94-101.
12. Cirdei E, Oltean Carmen – Sindromul de malabsorbție, Tratat de Pediatrie, sub redacția Iordache Constantin, Editura Grigore T. Popa, Iași.
13. Coșoveanu Carmen Simona. Obezitatea primară la copil-aspecte etiopatogenice, clinice și profilactice. Teză de doctorat 2011.
14. Crocker Melissa, Yanovski J. Pediatric obesity: Eiology and Treatament. Endocrinol Metab Clinic North Am 2009; 38(3): 525-548.
15. Dan Moraru, Laura Trandafir – Sindromul de malabsorbție, în Moraru D, Burlea M, Moraru Evelina, Cîrdei E, Diaconu Georgeta – PEDIATRIE: patologie digestivă, nutriţională şi neurologică la copil. Ed. Fundaţiei Academice AXIS, Iaşi, 2008: 38-44.
16. De Boussieu D, Dupont C. The course of allergy to extensively hydrolyzed cow`s milk proteins in infants. The Journal of Pediatrics. 2000, 136 (1), 119-120.
17. Edge J, Matika K. Acute complications of diabetes în Childhood and Adolescents Diabetes (Court S, Lamb B eds.), John Wiley and Sons 1997
18. Evelina Moraru, Dan Moraru – Intoleranța la proteinele laptelui de vacă, în Moraru D, Burlea M, Moraru Evelina, Cîrdei E, Diaconu Georgeta – PEDIATRIE: patologie digestivă, nutriţională şi neurologică la copil. Ed. Fundaţiei Academice AXIS, Iaşi, 2008: 77-88.
19. Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 2000, 23 (suppl 1): S4-S19
20. Iordache C, Moisă Ştefana Maria. Tetania în Iordache C. Tratat de Pediatrie.Ed. "Gr.T.Popa" UMF Iaşi 2011; 159-161.
21. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2011.
22. Livingstone B.-Epidemiology of childhood obesity in Europe Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl 1):S14-34.
23. Luca AC, Rahitismul carenţial în Iordache C – *Tratat de Pediatrie*. Editura UMF "Gr.T. Popa" Iaşi, 2011; 114-124
24. Luca Alina Costina. Obezitatea în Iordache C. Tratat de Pediatrie. Ed. „Gr.T.Popa"UMF Iaşi 2011; 131-137.
25. Micle Ioana, Mărăzan Monica. Alimentaţia copilului şi adolescentului cu diabet zaharat, Editura Marineasa, Timisoara, 2001.
26. Micle Ioana. Diabetologie pediatrica – teorie şi practica, Editura Marineasa, Timisoara, 2000.

27. Micle Ioana. Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului - Ghiduri şi protocoale în pediatrie, Conferinta Nationala de Pediatrie, 2008, Editura Medicala Amaltea, 2008.

28. Mocanu Veronica, Găleşanu Corina, Mândăşescu Silvia, Haliga Raluca, Costan Anca Roxana, Bădescu Magda. Depistarea și prevenția obezității la copii – considerații practice. Revista Română de Pediatrie 2011; LX(3): 223-232.

29. Moraru D, Bozomitu L, Rahitismul carenţial în Moraru D, Burlea M, Moraru E, Cîrdei E, Diaconu G, *PEDIATRIE – patologie digestivă, nutriţională şi neurologică la copil*.Editura Fundaţiei Academice AXIS, Iaşi 2008; 132-152.

30. Moraru D, Moraru Evelina. Tetania în Moraru D, Burlea M, Moraru Evelina, Georgeta Diaconu. PEDIATRIE-patologie digestivă, neurologică şi nutriţională la copil.Ed. Fundaţiei Academice AXIS Iaşi 2008; 153-160.

31. Popa I., Brega Daniela, Alexa Aurora, Dragan Maria, Raica M.-Obezitatea copilului si tesutul adipos, Ed.Mirton, Timisoara, 2001

32. Popescu V, Arion C. Tetania în Popescu V, Arion C. Rahitismul. Ed.Medicală Bucureşti 1985; 85-94.

33. Raine J, Donaldson M. Practical Endocrinology and Diabetes în Children, Second Edition, Blackwell Publishing, 2006, pg 1 – 41

34. Schmitz J. – Maldigestion and malabsorption. in W. Allan Walker, Peter R. Durie, J. Richard Amilton et al. - Pediatric Gastrointestinal Disease, 3-th ed, B.C. Decker Inc., 2000, 46-58.

35. Serban V, Lichiardopol R. Actualitati în diabetul zaharat, Editura Brumar, Timisoara, 2002.

36. Serban V, Timar R, Dabelea D. The Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes mellitus în Romania, J Ped and Metab, 2001, 14: 535-542.

37. Serban V. Diabetul zaharat tip I al copilului şi tanarului, Editura Marineasa, Timisoara, 2007

38. Vanto T, Heppila S, Juntunen- Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow`s milk hypersensibility. The journal of Pediatrics. 2004, 144 (2), 218-222.

39. Velea I, Popa I, Brega Daniela. Tratamentul cetoacidozei diabetice la copil, Revista Pediatria Nr. 1 ianuarie-martie 1997, Curtea Veche Trading S.R.L.pg.139 – 147.

40. Wagner CL, Greer FR. P*revention of rickets and vitamin D deficiency în infants, children, and adolescents*. Pediatrics 2008;122(5):1142-1152.

41. Xiang W. *Review of progresses in prevention and treatment of vitamin D deficiency and rickets în childhood*. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2008;46(3):195-197.

Capitolul VIII

BOLILE NEUROLOGICE

Laura Mihaela Trandafir, Dana-Teodora Anton-Păduraru, Oana Teslariu, Simona Drochioi

VIII.1. CONVULSIILE ȘI EPILEPSIILE COPILULUI

Șef Lucrări. Dr. Laura Mihaela Trandafir
Șef Lucrări. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru

Definiție și generalități

Convulsiile sunt crize paroxistice cerebrale datorate unei activități neuronale excesive și hipersincrone la nivel cerebral. Clinic, se caracterizează prin contracții musculare involuntare tonice, clonice sau tonico-clonice, cu sau fără tulburarea stării de conștiență. Deci criza epileptică reprezintă un episod brusc și stereotip, cu modificări în activitatea motorie, senzații, comportament, emoții, memorie sau conștiență, datorat unei descărcări electro-chimice anormale la nivel cerebral. Descărcările excesive neuronale pot avea corespondent clinic, electric (EEG), sau atât clinic cât şi electric.

Conform clasificării internaţionale a crizelor epileptice (*International League Against Epilepsy* - ILAE) crizele convulsive se împart în **crize focale (parţiale) şi generalizate**.

Crizele parţiale (focale) se caracterizează prin manifestări clinice şi EEG specifice activării unui sector neuronal limitat la o emisferă cerebrală. Aceste crize parțiale pot fi de tip **parţiale simple (CPS)** - fără pierderea cunoştinţei, sau **parţiale complexe (CPC) -** cu alterarea conştienţei, însoţite de descărcări EEG unilaterale sau mai frecvent bilaterale, difuze sau focale, în regiunile temporale sau fronto-temporale.

Crizele parțiale simple se manifestă prin simptome motorii, senzoriale, vegetative sau psihice, fără pierderea cunoștinței.

Crizele parțiale complexe (cu alterarea conștienței) se clasifică în forme cu debut parțial simplu, urmat de alterarea conștienței sau cu pierderea conştienţei de la debut.

Crizele parţiale cu generalizare secundară: debut parțial simplu, cu evoluție spre generalizare secundară, debut parțial complex cu evoluție spre generalizare secundară sau debut parțial simplu cu evoluție spre criză parțială complexă și generalizare secundară.

Crizele generalizate sunt cele în care modificările clinice și EEG indică implicarea ambelor emisfere încă de la debut (afectarea conştienţei, manifestări motorii bilaterale):

- Absenţe
  - tipice
  - atipice
- Crize mioclonice
- Crize clonice
- Crize tonice
- Crize tonico-clonice
- Crize atonice.

Crize epileptice neclasificabile - includ toate crizele care nu pot fi clasificate din cauza datelor incomplete sau care nu concordă cu clasificarea prezentată.

Crizele convulsive pot fi **accidentale sau ocazionale**, în general neepileptice, care apar în context febril (convulsii febrile simple sau complexe), afecțiuni ale SNC (meningite, encefalite, hemoragii cerebrale, boli vasculare, tumori, abces cerebral), boli metabolice (hipo/hipernatremie, hipoxie, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipoglicemie), intoxicaţii medicamentoase sau cu substanţe toxice.

Conform raportului *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy*, în anul 2010 a fost revizuită clasificarea crizelor epileptice şi a epilepsiilor (Tabel 8.1) .

Tabel 8.1. Clasificarea crizelor epileptice

CRIZE EPILEPTICE AUTOLIMITATE	
Crize generalizate	**Crize focale**
Crize tonico-clonice Crize clonice ◆ fără caractere tonice ◆ cu caractere tonice Crize absenţe tipice Crize absenţe atipice Crize absenţe mioclonice Crize tonice Spasme Crize mioclonice Mioclonii palpebrale ◆ fără absenţe ◆ cu absenţe Crize mioclonic atone Mioclonusul negativ Crize atone Crize reflexe din sindroame epileptice generalizate	◆ Crize focale senzoriale Cu simptome senzoriale elementare (ex. crize de lob occipital şi parietal) Cu simptome senzoriale experienţiale (ex. crizele jocţiunii temporo-parieto-occipitale) ◆ Crize focale motorii Cu semne motorii clonice elementare Crize motorii tonice asimetrice Cu automatisme tipice (crize de lob temporal mesial) Cu automatisme hiperkinetice Cu mioclonus focal negativ Crize motorii inhibitorii ◆ Crize gelastice ◆ Crize hemiclonice ◆ Crize secundar generalizate ◆ Crize reflexe în sindroame epileptice focale

CRIZE EPILEPTICE DE TIP CONTINUU	
Status epileptic generalizat	**Status epileptic focal**
Status epileptic generalizat tonico-clonic	Epilepsia parţială continuă Kojewnikow
Status epileptic clonic	Aura continuă
Status epileptic absenţă	Status epileptic limbic (statusul psiho-motor)
Status epileptic tonic	Statusul hemiconvulsiv cu hemipareză
Status epileptic mioclonic	
STIMULI PRECIPITANŢI PENTRU CRIZELE REFLEXE	
Stimuli vizuali	Praxisul
◆ lumina proiectată intermitent	Stimuli somatosenzoriali
◆ patternuri luminoase	Stimuli proprioceptivi
◆ alţi stimuli vizuali	Lectura
Gândirea	Imersiunea în apă fierbinte
Muzica	Ingestia de alimente

Epilepsia este una din cele mai frecvente şi severe afecțiuni neurologice la vârsta copilăriei. Orice criză epileptică este rezultatul asocierii factorilor genetici cu factorii câștigați (leziuni structurale cerebrale, malformaţii congenitale, infecţii, boli vasculare, toxice, degenerative, tumori).

Epidemiologie

Epilepsia se definește prin cel puțin două convulsii în decurs de mai mult de 24 de ore.

În primii 16 ani de viață aproximativ 4-10% din copii prezintă cel puțin o convulsie (febrilă sau în afebrilitate). Incidența epilepsiei în populația generală este de 3%, din care peste jumătate din cazuri sunt întâlnite în copilărie. Prevalența anuală a epilepsiei este de 0,5-1,0%.

Cadru nosologic/Clasificare

Sindromul epileptic reprezintă un complex de semne și simptome care definesc o condiție epileptică unică (particularităţi clinice cvasiconstante privind tipul de criză, etiologia, vârsta de debut, caracteristicile EEG, răspunsul la tratament), cu etiologii diferite.

Sindromul epileptic benign este caracterizat prin crize epileptice care sunt uşor de tratat sau care nu necesită tratament şi care se remit fără sechele.

Sindromul de epilepsie idiopatică este considerat doar o manifestare epileptică, fără leziuni structurale cerebrale şi fără alte semne sau simptome neurologice; este determinat genetic şi dependent de vârstă.

Encefalopatia epileptică este o condiție în care anomaliile epileptiforme contribuie la afectarea progresivă a funcţiilor cerebrale.

Sindromul de epilepsie simptomatică este un sindrom în care crizele epileptice sunt rezultatul uneia sau a mai multor leziuni structurale cerebrale identificabile.

Sindromul de epilepsie probabil simptomatică este sinonim **cu termenul de** "criptogenic" dar preferabil acestuia, folosit pentru a defini sindroamele care se presupun a fi simptomatice, dar fără o etiologie precizată.

Din punct de vedere etiologic, epilepsiile au fost inițial clasificate în idiopatice, simptomatice şi criptogenice. Ulterior, în 2010, *Commission on Classification and Terminology of the Internaţional League Against Epilepsy* a recomandat încadrarea etiologică a epilepsiei în genetică, structural-metabolică sau de etiologie necunoscută. Clasificarea actuală a epilepsiilor şi sindroamelor epileptice este prezentată în tabelul 8.2.

Tabel 8.2. Clasificarea epilepsiilor şi a sindroamelor epileptice

1. Sindroame electroclinice clasificate în raport cu vârsta de debut

1.1. Perioada neonatală
- Epilepsia neonatală familială benignă
- Encefalopatia mioclonică precoce
- Sindromul Ohtahara

1.2. Perioada de sugar
- Epilepsia sugarului cu crize focale migratorii
- Sindromul West
- Epilepsia mioclonică a sugarului
- Epilepsia infantilă benignă
- Epilepsia infantilă familială benignă
- Sindromul Dravet
- Encefalopatia mioclonică în boli neprogresive

1.3. Perioada copilăriei
- Crizele febrile plus (pot debuta în perioada de sugar)
- Sindromul Panayiotopoulos
- Epilepsia cu crize mioclonic-atone (anterior astatice)
- Epilepsia benignă cu vârfuri centrotemporale
- Epilepsia nocturnă de lob frontal cu transmitere autosomal dominantă
- Epilepsia occipitală cu debut tardiv în copilărie (tip Gastaut)
- Epilepsia cu absenţe mioclonice
- Sindromul Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epileptică cu descărcări continui de complexe vârf-undă în timpul somnului lent
- Sindromul Landau-Kleffner
- Epilepsia absenţă a copilului

1.4. Perioada adolescenţei sau vârsta adultă
- Epilepsia absenţă juvenilă
- Epilepsia mioclonică juvenilă
- Epilepsia numai cu crize generalizate tonico-clonice
- Epilepsia mioclonică progresivă
- Epilepsia cu manifestări auditive transmisă autosomal dominant
- Alte epilepsii familiale de lob temporal

1.5. Sindroame epileptice mai puţin corelate cu vârsta
- Epilepsia focală familială cu focare variabile (la copil sau adult)
- Epilepsiile reflexe

2. Afecţiuni distincte
Epilepsia mesială de lob temporal cu scleroză hipocampică
Sindromul Rasmussen
Crize gelastice cu hamartom hipotalamic
Sindromul hemiconvulsie-hemiplegie-epilepsie
Epilepsiile care nu se încadrează în nici una din aceste categorii vor fi clasificate în primul rând în funcţie de prezenţa sau absenţa cauzelor structurale sau metabolice şi apoi în funcţie de modul de debut al crizei epileptice
3. Epilepsii asociate cu cauze structurale/metabolice
Malformaţii ale dezvoltării corticale (hemimegalencefalie, heterotopie etc.)
Sindroame neurocutanate (scleroză tuberoasă, sdr. Sturge-Weber etc.)
Tumori
Infecţii
Traumatisme
Angioame
Cauze perinatale
Stroke etc.
4. Epilepsii de cauze necunoscute
5. Afecţiuni manifestate prin crize epileptice care în mod tradiţional nu sunt diagnosticate ca epilepsii *„per se”*
Convulsiile neonatale benigne
Convulsiile febrile

I. Sindroame epileptice neonatale

Crizele neonatale reprezintă crizele cu debut din momentul naşterii până la vârsta de 2 luni. Convulsiile nou-născutului reprezintă cea mai importantă problemă neurologică a acestei vârste.

Crizele epileptice posibile la această vârstă sunt: crizele tonice, crizele clonice, crizele mioclonice precum şi crizele cu simptome mixte: motorii, automatisme şi vegetative. Sunt de durată scurtă, cu remisiune spontană sau cu tratament etiologic specific. Există însă şi crize epileptice ce apar ca urmare a unei tulburări cronice a SNC cu debut în perioada neonatală şi care pot fi extrem de rezistente la terapia specifică.

I.1. Convulsiile neonatale familiale benigne

Crizele apar la un nou-născut în zilele 2 şi 3 de viaţă. Aceste crize pot fi clonice, focale sau multifocale sau chiar generalizate şi sunt însoţite de cianoză datorată apneei. Crizele pot fi precipitate de alimentaţie, cu durată scurtă de 1-2 minute. Frecvenţa lor poate ajunge la 20-30/zi. Între crize copilul este alert şi plânge viguros. Episodul critic durează câteva zile până la 6 săptămâni, după care crizele dispar, cu sau fără tratament. Convulsiile se remit spontan fără medicaţie.

I.2. Convulsiile neonatale idiopatice benigne

Crizele apar în ziua a V-a de viaţă la un copil sănătos, sunt crize parţiale clonice, segmentare, unilaterale sau migratorii, asociate sau nu cu apnee. Uneori apneea poate fi unicul simptom. EEG are aspect de „theta ascuţit alternant” specific acestei forme. Convulsiile se remit

spontan, fără tratament. În crizele prelungite se va administra fenobarbital, fenitoin, benzodiazepine injectabil.

I.3. Sindromul Ohtahara (Encefalopatia epileptică infantilă precoce)

Este un sindrom epileptic foarte grav cu debut în primele 20 de zile de viaţă dar poate apare în primele 2-3 luni de viaţă. Cauzele principale sunt: disgenezii cerebrale, suferinţe anoxice şi alţi factori necunoscuţi. Clinic apar spasme tonice frecvente, unice sau în salve asociate cu crize parţiale, în veghe şi în somn. Examenul neurologic relevă hipertonie marcată, frecvent asimetrică şi lipsa achiziţiilor corespunzătoare vârstei. EEG caracteristic este de supresion burst intricat cu vârfuri focalizate. **Tratamentul** cu antiepileptice, corticosteroizi şi ACTH este ineficient. Fiind leziuni multifocale nu beneficiază de terapie chirurgicală. Evoluează spre sindrom West şi Lennox-Gastaut cu retard grav neuromotor, psihic şi tablouri neurologice polimorfe.

I.4. Encefalopatia mioclonică precoce

Debutează în prima lună de viaţă cu crize polimorfe, retard neuro-psihic grav şi tablouri neurologice marcate de hipotonie. Sindromul este determinat de erori înnăscute de metabolism, hiperglicinemia noncetotică, acidemie D-glicerică, acidemie metilmalonică, acidemie propionică şi hiperamoniemie, excreţie urinară anormală de oligozaharide, piridoxino-dependenţă. Clinic există o combinaţie de mioclonii parţiale eratice şi mioclonii masive, crize parţiale motorii cu evoluţie spre spasme infantile. Tabloul neurologic este cu hipotonie marcată asociată cu semne piramidale. Progresiv apare macrocefalia. EEG: aspectul electric de supresion burst este mai evident în somn, uneori numai în somn. **Tratament**: este un sindrom foarte grav care nu răspunde la medicaţia specifică. În hiperglicinemia non-cetozică se va recomanda reducerea proteinelor din dietă şi administrarea de 120mg/kg/zi benzoat de sodiu. Prognosticul este foarte sever, decesul poate surveni până la vârsta de 2 ani, dar majoritatea decedează înaintea vârstei de 6 luni.

II. Epilepsiile cu debut între 2-12 luni

II.1. Epilepsiile parțiale simptomatice la sugar

Pentru a se stabili acest diagnostic este necesar cel puţin un examen RMN.

Etiologia: displazii corticale localizate, pahigirie, polimicrogirie, modificări displazice de grad scăzut, heterotopii ale substanţei cenuşii, schizencefalie, hemimegalencefalie cu sau fără sindroame neurocutanate variate, scleroza tuberoasă, sindromul Sturge Weber, tumori neuroepiteliale disembrioplazice, gangliom, gangliocitom, hamartom ganglioneuronal, scleroză hipocampală cu sau fără displazie corticală, suferinţă peripostnatală. Clinic repertoriul de manifestări al crizelor în perioada de sugar este limitat. Sunt prezente forme neobişnuite de crize parţiale: spasme infantile, spasme focale cu hipsaritmie, crize parţiale asociate cu spasme şi hipsaritmie, crize gelastice asociate cu hamartom hipotalamic. **Tratament:** carbamazepină, fenobarbital, fenitoin, valproat, clonazepam, clobazam şi lamotrigin. Terapia chirurgicală trebuie

avută în vedere cât mai precoce posibil, de preferat înainte de apariţia simptomelor de denivelare precoce de crize.

II.2. Epilepsia parţială benignă a sugarului cu crize parţiale complexe

Crizele apar la un sugar normal în jurul vârstei de 3-20 de luni în stare de veghe sau în somn cu mare polimorfism clinic, apar în „ciorchine" de 1-10 ori pe zi, cu pauză între ele de 1-2 luni. Intercritic copilul are un comportament normal. EEG intercritic este normal. Critic apare iniţial un focar temporal. **Tratament**: carbamazepină, fenobarbital, valproat. Tratamentul va fi oprit după 1-3 ani fără să apară recurenţe.

II.3. Sindromul West

Este o encefalopatie epileptică dependentă de vârstă şi reprezintă răspunsul nespecific al creierului imatur la o mare varietate de agresiuni de natură multi-etiologică. Este cauzat de o multitudine de factori prenatali (displazia cerebrală, sindroame neurocutanate, anomalii cromosomiale, infecţii congenitale, boli neurometabolice, sindroame congenitale, agresiune hipoxic-ischemic intrauterină), perinatali (encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală, hipoglicemia), postnatali (infectii meningo-encefalice, hemoragii și traumatisme intracraniene, insult hipoxic-ischemic, tumori cerebrale). Clinic se caracterizează prin triada: crize cu aspect de spasme infantile, traseu bioelectric specific care acompaniază crizele ce poartă numele de hipsaritmie (tipică sau modificată), deteriorarea mentală sau retard mintal. Boala apare între 3-10 luni şi 5 ani. Este mult mai frecventă la băieţi. Vârsta de debut este influenţată de etiologie. Spasmele infantile sunt contracţii musculare bruşte, axiale cu durată de 0,2-2 sec, în serii, în corelaţie cu somnul, mai ales la trezire şi nu sunt activate de stimulare. Contracţia este bruscă şi adesea este urmată de plâns. Somnolenţa, manipularea şi alimentaţia pot precipita spasmele. Pot fi spasme în flexie, în extensie sau spasme mixte. Retardul mintal sau retardul în dezvoltare este prezent înainte de debutul bolii în 68-85% din cazuri. Se comportă ca un copil surd sau orb (cecitate corticală). Deteriorarea poate fi primul simptom de boală. Sindromul West va fi suspectat la toate cazurile de sugari la care apare pierderea achiziţiilor psiho-motorii, agitaţie psiho-motorie sau virare comportamentală. EEG: hipsaritmia este un aspect electric unic, ce devine aparent la 3-4 luni; este o succesiune haotică de unde lente de foarte mare amplitudine intercalate cu vârfuri şi unde lente în pantă, multifocale, asincrone. La debut este prezentă în perioada de instalare a somnului şi în somnul superficial. Medicaţia convenţională este ineficientă sau agravează simptomatologia; ca primă alegere se va utiliza vigabatrin (50-100mg/Kg/zi). Dacă nu sunt controlate crizele după 2 săptămâni se va da ACTH (5-40 u/zi timp de 2-6 săptămâni).

II.4. Epilepsia mioclonică benignă a sugarului

Este o formă dependentă de vârstă, cu debut sub 2 ani şi pronostic favorabil. Crizele apar la un copil normal neurologic, cu dezvoltare corespunzătoare vârstei. Copilul prezintă doar crize mioclonice, axiale sau axorizomelice. Se manifestă prin căderea capului cu plafonare şi flectarea membrelor superioare, fără implicarea membrelor inferioare. Crizele sunt impredictibile dar pot fi declanşate şi reflex prin stimuli sonori sau tactili. EEG intercritic este normal, critic apar

complexe vârf-undă de 3c/sec. sau polivârf-undă. Tratament: valproat de sodiu asociat sau nu cu benzodiazepine sau ethosuximide, în funcţie de controlul crizelor. Tratamentul va fi menţinut 3-4 ani. În adolescenţă pot să apară crize tonico-clonice generalizate pentru care se va reintroduce terapia.

II.5. Sindromul Dravet (epilepsia mioclonică severă cu debut la sugar)

Este una din formele severe de encefalopatie epileptică cu debut la sugar, cu evoluţie progresivă spre epilepsie netratabilă, deteriorare neurologică cognitivă. **Etiologia** are în vedere mutaţii de novo la gena canalului de sodiu SCN 1A. Primele crize apar la un sugar normal, în context febril, cu aspect generalizat, sau crize focale clonice, ce alternează de la un hemicorp la altul. Crizele febrile sunt cu durată de peste 20 de minute sau se repetă de mai multe ori pe zi realizând statusuri epileptice febrile. Crizele febrile alternează cu crizele afebrile. Între 1 şi 4 ani apar alte tipuri de crize, concomitent cu încetinirea dezvoltării psiho-motorii. În perioada de stare apar mai multe tipuri de crize: crize generalizate, tonico-clonice, crize generalizate clonice, crize clonice unilaterale alternante, crize mioclonice, absenţe atipice şi status neconvulsiv, crize focale simple motorii, crize parţiale complexe cu sau fără generalizare şi excepţional crize tonice. Odată cu apariţia miocloniilor apar şi primele semne de deteriorare neurologică de tip ataxic şi semne de tract cortico-spinal, deteriorare psihică şi comportament hiperkinetic marcat. EEG intercritic este normal în primul an, apoi traseul de fond este variabil în funcţie de tipul crizei prezente la un anumit moment. Descărcările sunt favorabile de stimularea luminoasă, somnolenţă şi somnul lent. Tratamentul este extrem de dificil. ACTH sau corticosteroizii pot fi eficienţi în statusurile repetate. Valproatul, benzodiazepinele, fenobarbitalul (crize convulsive), ethosuximide (absenţe şi crize mioclonice), topiramat, stiripentol par să controleze în mare parte crizele convulsive. Sunt necesare mijloace terapeutice viguroase pentru evitarea episoadelor de status epileptic febril.

II.6. Convulsiile febrile

Sunt convulsii ocazionale care apar la copilul febril între 6 luni şi 5 ani (excepţional 6 ani), cu un vârf de frecvenţă între 1 şi 2 ani. Din punct de vedere etiologic, sunt implicaţi 3 factori principali: febra, vârsta şi predispoziţia genetică. Febra, responsabilă de apariţia convulsiilor febrile, este determinată cel mai frecvent de rinofaringită, otita medie, penumonie, gastroenterită, afecţiuni eruptive (rujeola). Convulsiile febrile se clasifică în simple şi complexe.

Convulsiile febrile simple se prezintă sub forma unor crize motorii majore, cu aspect tonico-clonic generalizat, cu durată variabilă de la 5 la 15 minute; în decurs de 24 de ore criza nu se mai repetă.

Convulsiile febrile complexe se caracterizează prin manifestări focale, cu durata peste 15 minute, cu manifestări neurologice tranzitorii după criza convulsivă, recidivante în cadrul aceleiași boli febrile.

EEG nu este o indicaţie de rutină la copiii cu convulsii febrile simple. Efectuarea EEG este necesară la pacienţii cu convulsii febrile complexe. Anomaliile lente generalizate sugerează o afecţiune focală acută (encefalită, infarct cerebral, tumori cerebrale, stare postictus). Vârfurile focalizate sugerează o localizare probabilă a unei activităţi convulsivante. O descărcare de tip

vârf-undă este considerată epileptogenă. Efectuarea unui CT sau RMN cerebral este necesară la pacienţii cu deteriorarea stării neurologice, persistenţa anomaliilor neurologice focale, convulsii parţiale continui sau cu o EEG cu anomalii lente focale. **Tratament:** în prezenţa unui copil cu convulsii febrile, primul obiectiv este scoaterea acestuia din criză. Copilul va fi plasat imediat în condiţii care să evite traumatismele fizice. Se va asigura libertatea căilor aeriene prin plasarea copilului în decubit lateral, cu capul înclinat într-o parte, evitându-se astfel obstrucţia căilor aeriene superioare prin secreţii.

Convulsiile febrile prelungite trebuie tratate rapid pentru prevenirea sechelelor care pot apărea ca o consecinţă a activităţii convulsive prelungite. Diazepam i.v. sau intrarectal (i.v. 0,3mg/Kg, intrarectal: Desitin 5mg sau 10mg în funcţie de vârsta copilului).

III. Epilepsiile cu debut între 1-12 ani

III.1. Epilepsia parţială benignă cu vârfuri centro-temporale (epilepsie rolandică)

Reprezintă unul din sindroamele epileptice benigne, cel mai frecvent şi cel mai bine controlat la vârsta copilăriei. Debutul este între 2 şi 14 ani. Crizele se remit spontan sau sub tratament în jurul vârstei de 16 ani. Sindromul este mai frecvent la băieţi. Boala este de obicei familială, determinată de o genă autosomal dominantă. Sindromul este cunoscut ca „epilepsie rolandică", simptomatologia fiind marcată de funcţia zonei inferioare a girusului rolandic. Se manifestă prin crize parţiale simple oro-faciale de tip senzitivo-motor ce pot evolua spre crize parţiale complexe sau/şi crize cu generalizare secundară. Crizele sunt de obicei nocturne, dar pot fi şi diurne. Poate evolua spre status epileptic. EEG are un traseu de fond normal pe care apar vârfuri bifazice ample, urmate de o undă lentă, cu localizare unifocală sau bifocală, unice sau grupate, localizate în regiunea medio-temporală şi centrală. Înregistrarea de somn este absolut necesară, 30% din copiii cu epilepsie benignă rolandică neavând modificări decât în timpul somnului. Crizele sunt scurte şi nu lasă sechele la nivelul creierului, astfel că majoritatea copiilor nu necesită tratament continuu.

III.2. Epilepsia parţială cu vârfuri occipitale

Este un sindrom epileptic focalizat, benign, dependent de vârstă. Evoluează cu crize parţiale cu simptome vizuale şi un traseu intercritic specific cu descărcări de vârfuri ritmice occipitale uni- sau bilaterale ce apar la închiderea ochilor. Este un sindrom genetic, cu transmitere autosomal dominantă. Pare a fi o variantă fenotipică a epilepsiei rolandice. Debutul este între 1 şi 14 ani. Crizele pot evolua spre crize benigne rolandice. Statusul obiectiv neurologic este normal.

Epilepsia occipitală benignă are 2 forme:

- epilepsia occipitală a copilului cu debut precoce între 3 şi 6 luni, forma Panayiotopoulos;
- epilepsia occipitală benignă a copilului cu debut tardiv între 3 şi 16 ani, cu vârsta medie 8 ani, forma Gastaut.

Clinic semiologia este complexă şi este caracterizată prin simptome critice şi postcritice.

Critic pot fi: ● simptome vizuale - fenomene vizuale negative, cu pierderea tranzitorie, parţială sau totală a vederii, fenomene vizuale pozitive cu halucinaţii simple (fosfene, scintilaţii), halucinaţii complexe colorate sau forme geometrice, iluzii vizuale de tip micropsie sau metamorfopsie; ● simptome motorii- hemiclonii, crize adversive, oculo-clonice, parţiale complexe cu automatisme, tonico-clonice generalizate (manifestările motorii apar mai ales în crizele nocturne, care sunt mai frecvente la copilul mic şi au un prognostic mai favorabil). Se pot asocia şi alte manifestări critice ca disfazia şi disestezia.

Frecvenţa crizelor este variabilă, pot fi ocazionale sau zilnice. Durata este de minute sau ore. Postcritic apare cefaleea migrenoidă, greaţă şi vărsături. Traseul de fond este normal cu descărcări de vârfuri occipitale de 200-300 μV, bifazice cu unda negativă mai mare iar unda pozitivă mică, urmată de o undă lentă negativă, unilaterale sau bilaterale, puternic activate de somnul nonREM. Patognomonică este dispariţia vârfurilor la deschiderea ochilor. **Tratamentul**: forma cu debut precoce nu necesită tratament preventiv, copilul poate prezenta doar o singură criză (diazepam intrarectal în cazul unei crize prelungite). La copiii cu crize repetate se va recomanda carbamazepina sau oxcarbamazepina. Forma cu debut tardiv necesită tratament deoarece crizele sunt scurte, dar frecvente şi poate apare generalizarea secundară (carbamazepina sau oxcarbamazepina). Tratamentul va dura 2-3 ani după ultima criză. Dacă reapar crizele vizuale se va reintroduce terapia.

III.3. Epilepsia benignă cu simptome afective (epilepsia benignă psiho-motorie)

Această formă de epilepsie benignă evoluează cu crize parţiale complexe cu simptomatologie dominant afectivă cu aspect de anxietate. Debutul este între 2 şi 9 ani la un copil cu dezvoltare fizică şi neuropsihică normală.

Simptomele sunt caracterizate prin descărcare bruscă de anxietate sau teroare manifestată prin ţipăt, mişcări de masticaţie, deglutiţie, râs tensionat, oprirea vorbirii, salivaţie, gemete, manifestări autonome de tip paloare, transpiraţie, dureri abdominale, modificarea parţială a conştienţei. Crizele sunt diurne sau morfeice, apar în ciorchine, cu frecvenţă variabilă, chiar de mai multe ori pe zi, cu durata de 1-2 minute şi fără tulburări postcritice semnificative. Traseul de fond este normal cu focar de vârfuri lente - unde lente în ariile fronto-temporale şi parieto-temporale, uni sau biemisferice, sau descărcări ritmice de unde ascuţite fronto-temporale sau parieto-temporale, precum şi descărcări scurte hipersincrone. Nu necesită alte investigaţii. Se administrează carbamazepină.

III.4. Absenţele epileptice ale copilului (piknolepsia)

Absenţele epileptice realizează un sindrom epileptic fără leziuni structurale ale creierului în care factorii genetici de tipul eredităţii complexe par a juca un rol esenţial. Transmiterea este autosomal dominantă cu penetranţă incompletă dependentă de vârstă. Copiii au dezvoltare neuro-psihică normală. Examenul neurologic este negativ. Debutul bolii este între 3 şi 13 ani cu un maxim de frecvenţă între 5 şi 7 ani. Piknolepsia apare mai frecvent la fete.

Clinic apare o suprimare bruscă a conştienţei şi amnezie postcritică. Clinic se diferenţiază absenţele tipice simple şi absenţele tipice complexe. Absenţele tipice simple durează 5-15

secunde. Copilul îşi pierde conştienţa, nu răspunde la stimuli, are privirea fixă, în gol sau cu uşoară deviere în sus a globilor oculari. Poate avea mici automatisme, mici simptome tonice sau clonice în primele secunde. Crizele încep şi se termină brusc. Sunt greu observate de familie, sesizându-se doar scăderea performanţelor cognitive ale copilului şi propensiunea pentru accidentare. Absenţele atipice complexe au durată mai lungă, fenomenele motorii mai exprimate şi simptome autonome mai evidente. Crizele pot fi 10-100 pe zi. Apar spontan sau pot fi precipitate de factori mutifocali: emoţionali, metabolici (hipoglicemie, hiperventilaţie). În adolescenţă se pot asocia crizele tonico-clonice generalizate la 50% din cazuri. EEG intercritic prezintă traseu de fond normal cu scurte bufee hipersincrone de complexe vârf-undă neregulate sau un ritm posterior de unde lente de 3c/secundă. Hiperventilaţia precipită absenţele tipice. Hiperventilaţia negativă la un copil netratat infirmă diagnosticul de absenţă tipică. În somn nonREM apar descărcări ritmice abundente cu un anumit grad de asimetrie. Critic, atât în absenţele tipice simple cât şi în cele complexe EEG arată paroxisme ritmice de complexe vârf-undă cu debut brusc şi final mai puţin brusc, bilaterale, sincrone şi simetrice în ambele emisfere. Ele pot avea o amplitudine mai mare în regiunile fronto-centrale. **Tratament:** presupune ethosuximide sau valproat în monoterapie. Alte alternative ar fi benzodiazepinele si acetazolamida. Tratamentul durează 2 ani în absenţa crizelor. Persistenţa descărcărilor de vârf-undă pe traseu denotă o mare posibilitate de reapariţie a crizelor.

III.5. Epilepsia cu absențe mioclonice

Este un sindrom în care absenţele au componentă mioclonică accentuată, dominantă. Debutează în jurul vârstei de 7 ani şi este mai frecventă la băieţi. Este o formă rară de epilepsie.

Clinic se manifestă prin crize de mioclonii în repetiţie (absenţe clonice), ale umerilor, membrelor superioare, membrelor inferioare, mentonului, zonelor peribucale. Se pot asocia cu deviaţia sacadată a capului, fără devierea globilor oculari. Modificarea conştienţei este variabilă, ritm neregulat al respiraţiei până la apnee şi uneori pierdere de urină. Durata crizelor este de 10-60 secunde, frecvenţa este variabilă, pot fi zeci de crize pe zi. Crizele sunt declanşate de hiperventilaţie sau de trezire, pot să apară şi în timpul somnului. Rar se pot asocia crize tonico-clonice generalizate ce apar fără distribuţie circadiană. EEG nu se particularizează faţă de crizele de absenţă. Este un sindrom ce răspunde foarte greu la tratament. Se pot utiliza valproatul de sodiu, ethosuximide ori clonazepam sau în unele cazuri se asociază valproat ori ethosuximide cu Lamictal.

III.6. Epilepsia mioclonic-astenică (sindromul Doose)

Este un sindrom epileptic genetic care se caracterizează prin mioclonii masive ce determină căderea copilului. Se asociază cu crize generalizate, complexe vârf-undă generalizate şi deteriorare cognitivă. Boala debutează între 1 şi 5 ani, mai frecventă la băieţi, cu dezvoltare neuro-psiho-motorie normală. Clinic se asociază crize mioclonice cu crize akinetice sau atone. Crizele mioclonice pot preceda criza akinetică sau atonă. Sunt condiţii bruşte şi uneori cu o concomitentă cădere a capului, aruncarea braţelor în sus, altele sunt foarte discrete, greu perceptibile. Crizele atone provoacă căderea capului, căderea bruscă a copilului cu membrele

inferioare sub şezut sau doar o flectare uşoară a genunchilor. Se asociază crize generalizate tonico-clonice, crize parţiale sau crize tonice care nu se însoţesc de pierderea conştienţei. Convulsiile febrile simple cu debut la 6 luni preced acest sindrom la un număr semnificativ de cazuri, uneori evoluând spre demenţă. EEG intercritic prezintă descărcări de vârf-undă sau polivârf undă generalizate, rapide, de 4-5 secunde. **Tratamentul** este în funcţie de tipul crizei. Se utilizează valproatul, ethosuxidine, lamotrigina, ACTH.

III.7. Epilepsiile mioclonice progresive

Reprezintă un mare grup de boli epileptice în care predomină crizele mioclonice la care se asociază simptome neurologice şi deteriorare mentală. Sunt determinate de tulburările înnăscute de metabolism, cele mai multe fiind datorate unor defecte enzimatice lizozomale şi boli mitocondriale. Miocloniile pot avea un mare polimorfism, combinându-se miocloniile masive cu miocloniile segmentale aritmice, asincrone, asimetrice. Se mai pot asocia crize generalizate tonico-clonice, crize clonice, crizele parţiale cu debut în regiunea occipitală. Simptomele neurologice care însoţesc crizele epileptice sunt reprezentate de simtome cerebeloase, simptome de deficit cu sindrom piramidal, sindrom extrapiramidal cu mişcări involuntare, deficit vizual precum şi deteriorare mentală cu evoluţie spre demenţă. **EEG**: ritmul alfa devine mai lent sau este înlocuit cu ritm theta şi delta. Activitatea epileptiformă contă în complexe vârf-undă, polivărf-undă, vârfuri şi polivârfuri, localizarea focală a vârfurilor este de cele mai multe ori în regiunea occipitală. **Tratamentul** este extrem de dificil, se administrează valproat, bezodiazepine, topiramat şi zonisamid.

III.8. Sindromul Lennox-Gastaut

Este o encefalopatie epileptică care progresează spre cronicizare prin recăderi. Debutul crizelor este între 1 şi 8 ani, rar debutul poate fi în adolescenţă. Are o triadă caracteristică prin crize polimorfe netratabile, în principal crize tonice, atonice şi absenţe atipice, tulburări cognitive şi comportamentale, EEG cu paroxisme specifice de tip complex vârf-undă. Manifestările clinice tipice sindromului sunt crizele tonice axiale simetrice sau asimetrice, crizele tonice autonome (roşeaţa feţei, tahicardie), crize tonice cu automatisme (gestuale), crize tonice vibratorii, crize scurte tonice sau spasme axiale de 10 sec - 1 min. Sunt provocate în somn şi pot să apară de mai multe ori pe noapte, absenţe atipice de peste 20 secunde cu modificarea conştienţei. Se asociază frecvent cu mioclonii subtile peribucale şi modificări de tonus la diverse segmente, crize atone cu căderea bruscă a capului, status epileptic neconvulsivant frecvent. Durează zile sau săptămâni şi sunt responsabile de activitatea mentală oscilantă cu aspect de degradare tranzitorie. Se mai pot întâlni crize parţiale, crize tonico-clonice generalizate. Retardul mintal este preexistent sau urmează crizele. EEG intercritic cu aspect particular de descărcări generalizate de complexe vârf-undă lentă sau unda ascuţită-vârf-undă lentă cu voltajul maxim pe derivaţiile frontale şi temporale. Critic aspectul este în funcţie de criza pe care o are pacinetul în momentul înregistrării. Tratamentul este extrem de dificil, nici un tratament medicamentos nu aduce satisfacţie deplină. Se recomandă valproatul de sodiu şi benzodiazepinele, fenobarbital, lamotrigina, topiramat, barbiturice, carbamazepina. Politerapia va avea ca principiu asocierea de medicamente cu spectru larg de acţiune: valproat cu topiramat, carbamazepina cu valproat, lamotrigin cu topiramat sau valproat cu lamotrigin.

Prognosticul este nefavorabil, 80% rămân cu crize, retard mental şi dependenţă fizică, 10% din cazuri pot avea o evoluţie favorabilă, fără crize şi cu nivel intelectual normal.

III.9. Sindromul Landau-Kleffner (afazia epileptică câştigată)

Este o condiţie patologică rară a copilului ce evoluează cu crize benigne, tulburări epileptiforme specifice şi tulburări complexe neuropsihologice, în special afazie. Debutul este posibil între 4 şi 7 ani. Afazia apare brusc sau progresiv la un copil cu capacitate lingvistică normală, cu dezvoltare neuro-psihică normală până în momentul debutului. Copilul pare hipoacuz sau chiar surd, îşi pierde capacităţile lingvistice, afazia fluctuând ca intensitate de la un moment la altul. Tulburările psihomotorii se manifestă prin instabilitate psiho-motorie, dificultăţi în procesul de adaptare şi socializare, prezentând trăsături autiste. EEG: descărcări continui de vârfuri şi unde care pot afecta 90% din timpul somnului. **Tratament**: crizele sunt benigne, dispar cu vârsta. Valproatul, benzodiazepinele, ethosuxidinele, sultiam în monoterapie sau în combinaţie pot reduce frecvenţa crizelor şi pot îmbunătăţi limbajul şi funcţiile cognitive.

Evoluţia bolii este variabilă. Cu cât copilul are vârsta de debut mai mică cu atât recuperarea limbajului este mai bună.

III.10. Epilepsia cu complexe vârf-undă continue în timpul somnului lent (statusul epileptic electric de somn)

Sindromul debutează între 4 şi 5 ani cu crize cu aspect polimorf cu frecvenţă rară asociate cu tulburări neuropsihologice importante. Clinic: crize parţiale, crize generalizate tonico-clonice, crize mioclonice, apar în somn sau în stare de veghe. Se asociază cu regresie în sfera limbajului, tulburări comportamentale cu agresivitate marcată, comportament psihotic autist. EEG: complexe vârf-undă difuze, continue, prezente în cursul somnului lent, cu aspect de status epileptic, cuprinde aproximativ 85-100% din durata somnului lent. Tratamentul este identic cu cel din sindromul de afazie acuta câştigată.

IV. Epilepsii cu debut peste 12 ani

IV.1. Epilepsiile parţiale izolate în adolescenţă

Debutul are loc între 10 şi 19 ani cu o frecvenţă maximă între 13 şi 15 ani. Crizele apar mai ales diurn, cu aspect de crize parţiale cu simptomatologie predominant motorie, fără propagare jacksoniană. Crize cu tulburări de vorbire, simptomatologie somato-senzorială, vertij, simptome vizuale, autonome şi foarte rar simptome psihice. Nu se însoţesc de simptome postcritice reziduale, motorii şi psihice. EEG intercritic este normal, după evenimentul critic, traseul poate evidenţia unde lente difuze posterior bilateral. În cele mai multe cazuri sunt crize singulare sau pot fi pentru o perioadă scurtă de timp. După 5-20 de ani s-a demonstrat dispariţia totală a evenimentelor critice.

IV.2. Epilepsia juvenilă cu absenţe

Debutează între 7 şi 17 ani, cu o frecvenţă maximă între 10 şi 12 ani. Crizele pot persista până la vârsta adultă, într-o proporţie de 30-50%. Aspectul clinic este identic cu cel al absenţelor cu debut în perioada copilăriei, dar frecvenţa crizelor este mult mai redusă. EEG de fond este de obicei normal, dar mai pot apărea descărcări generalizate simetrice vârf-undă. Tratamentul este mai dificil decât în absenţele cu debut precoce. Se încearcă asocierea de ethosuximid cu acid valproic dacă monoterapia cu unul din aceste medicamente este insuficientă.

IV.3. Epilepsia mioclonică juvenilă (petit mal impulsiv sau sindromul Janz)

Debutează între 12 şi 18 ani cu extreme între 8 şi 30 de ani. Evoluează cu 3 tipuri de crize: crize mioclonice, absenţe şi crize tonico-clonice generalizate. Crizele care marchează sindromul sunt crizele mioclonice. Miocloniile sunt localizate la nivelul umerilor, membrelor superioare şi inferioare provocând căderea bolnavului. Apar dimineaţa la trezire şi sunt sesizate de bolnav în timp ce îşi face toaleta, apar smucituri ce provoacă deplasarea bruscă a membrelor superioare sau scăparea obiectelor din mână. Miocloniile apar şi la adormire sau în orice moment al zilei şi nu se însoţesc de modificarea conştienţei. Absenţele sunt de obicei primele crize, sunt rare ca frecvenţă şi nu sunt asociate cu mioclonii sau automatisme. Crizele tonico-clonice generalizate pot fi precedate de crize mioclonice, apar dimineaţa la trezire după deprivare de somn, urmată de un somn de scurtă durată din care bolnavul se trezeşte brusc. Pacienţii sunt sensibili la deprivare de somn, stres, consum de alcool şi stimulare luminoasă intermitentă. EEG intercritic evidenţiază descărcări simetrice, sincrone şi difuze de complexe de polivârf- undă lentă. Traseul de fond este normal. Tratamentul vizează educarea bolnavului pentru a evita factorii precipitanţi ai crizelor. Medicamentul de elecţie este valproatul de sodiu.

IV.4. Epilepsia cu crize tonico-clonice de trezire

Boala debutează după vârsta de 10 ani. Se pot asocia crize mioclonice, absenţe, crize tonico-clonice generalizate. Pot fi provocate de deprivarea de somn, trezirea bruscă prin factori exogeni, consul de alcool, stimulare luminoasă intermitentă sau alţi factori externi. În majoritatea cazurilor crizele apar la 2 ore după trezire. EEG: descărcări hipersincrone de complexe vârf-undă. Tratamentul constă în educarea pacientului pentru a evita factorii precipitanţi. Medicaţia recomandată este valproatul de sodiu.

IV.5. Statusul epileptic

Este o urgenţă medicală caracterizată prin crize frecvente şi prelungite în urma cărora bonlavul nu-şi mai reia starea de conştienţă. Statusul epileptic poate avea mai multe forme în funcţie de tipul de crize pe care le are bolnavul:

- status convulsivant generalizat tonico-clonic,
- status universal,
- statul neconvulsivant,
- status de absenţe,

- status cu crize parţiale complexe (psihomotor de lob temporal),
- status cu prize parţiale (focale) simple.

Cel mai frecvent şi cu potenţialitatea de periculozitate cea mai mare este statusul convulsivant generalizat tonico-clonic, iar cel mai rar este statusul tonic. Tratamentul cuprinde: asistarea funcţiilor vitale, diazepam 0,25-0,5 mg/Kg într-un ritm maxim de 2mg/min, investigaţii pentru elucidarea etiologiei statusului (tulburări metabolice sau cauză infecţioasă), piridoxină 100 mg la copilul sub 2 ani, tratament etiologic. Daca crizele nu sunt controlate se administrează diazepam. Persistența crizelor după administrarea medicaţiei menţionate mai sus se recurge la anestezie generală cu barbiturice i.v. sau cu halotan. Blocajul neuromuscular poate fi necesar pentru menţinerea ventilaţiei. Monitorizarea EEG este absolut necesară.

VIII.2. PARALIZIILE CEREBRALE

Șef Lucrări Dr. Laura Mihaela Trandafir
Asist. Univ. Dr. Oana Teslariu

Definiție

Paralizia cerebrală (PC) reprezintă un grup de tulburări de postură și mișcare responsabile de limitarea activității, care sunt datorate unor leziuni non-progresive (”fixe”) ale creierului imatur aflat în proces de dezvoltare. Tulburările motorii sunt frecvent asociate cu alterări ale sensibilității, percepției, cogniției, comunicării, epilepsie și cu afecțiuni musculoscheletale. Datorită leziunilor ”fixe” PC este clasic considerată o encefalopatie statică. Totuși, anumite caracteristici ale PC, precum tulburările de mișcare și complicațiile ortopedice (scolioză, luxație de șold), pot progresa în timp.

Etiologie

Factori antenatali: infecții intrauterine (TORCH), corioamniotită, insuficiență placentară, retard de creștere intrauterină, sarcini multiple, prematuritate, factori genetici.

Factori perinatali: traumatism cranio-cerebral obstetrical, hemoragii intracraniene, leucomalacia periventriculară, asfixia neonatală.

Factori postnatali: meningite bacteriene, encefalite virale, traumatisme cranio-cerebrale, intoxicații, deshidratări și tulburări metabolice grave.

Forme clinice

1. Hemiplegia spastică

Hemiplegia spastică afectează în mod caracteristic un hemicorp, dar poate interesa și fața. Se caracterizează prin diminuarea mișcărilor spontane la nivelul hemicorpului afectat.

Spasticitatea se referă la tonusul muscular crescut, care se accentuează la întinderea pasivă a mușchilor și este mai evidentă la mușchii posturali.

Afectarea este predominantă la nivelul membrelor superioare (atitudine în flexie a cotului și pumnului, pronația mâinii, dificultăți de prindere a obiectelor prin pensa police-index). Se poate întâlni o atitudine distonică (extensia lentă a degetelor, nedisociată la prinderea obiectelor).

Uneori, apare o afectare controlaterală minimă, deoarece mecanismul responsabil pentru apariția hemiplegiei produce o leziune care nu este strict limitată la o emisferă cerebrală.

Simptomatologia devine evidentă spre vârsta de 5-6 luni, prin asimetria atitudinii și mișcărilor copilului (prehensiune unilaterală, atitudine în flexie-pronație a membrului superior).

Mersul este achiziționat spre vârsta de 2 ani, oferind copilului o autonomie motorie. Acesta va merge pe vârfuri din cauza tonusului crescut a mușchilor gastrocnemieni, iar membrul superior afectat va fi în poziție flectată atunci când copilul aleargă. Mersul va avea un aspect caracteristic de „mers cosit". Reflexele osteotendinoase sunt accentuate.

Alte semne asociate: hemianopsie (pierderea vederii pe o jumatate de câmp vizual, la ambii ochi), strabism, astereognozie (imposibilitatea de recunoaștere prin atingere a formei, volumului, consistenței obiectelor), tulburări specifice de limbaj, tulburări vizual-spațiale, epilepsie (de tipul parțială motorie, spasme în flexie).

Hemiplegia spastică se asociază cu tulburări trofice și vasomotorii: tegumente uscate, unghii striate, atrofie musculară la nivelul musculaturii centurii scapulare, mâinii, feselor.

Aproximativ o treime din pacienții cu hemiplegie spastică asociază o tulburare convulsivă (epilepsia focală sau secundar generalizată), care apare la vârsta de 1-2 ani, iar 25% prezintă anomalii cognitive și retard în dezvoltarea mentală.

2. Diplegia spastică (boala Little)

Diplegia spastică interesează tot corpul, dar membrele inferioare sunt afectate într-o mai mare măsură decât membrele superioare. Afectarea funcției motorii se caracterizează în ortostatism prin poziția în adducție-rotație internă a coapselor, flexia genunchilor și a articulației șoldului, picior equin (călcâiul nu atinge solul), reflxe osteotendinoase exagerate. Controlul susținerii capului este în general bun. Afectarea membrelor superioare este limitată și se caracterizează prin tremurături ușoare și stângăcie în mișcări.

Primele simptome pot surveni în jurul vârstei de 9 luni (copilul nu poate sta singur în șezut, își pierde echilibrul când se tentează poziția șezândă, nu se poate roti din decubit dorsal în decubit ventral) sau mai târziu, când copilul începe să se ridice singur în picioare (mers pe vârfuri, secundar apărând o retracție a tendonului lui Achile). Mersul „în patru labe" are aspectul caracteristic de „mers de iepure", prin salturi mici, fără a trece greutatea corpului alternativ de pe un picior pe altul.

Se pot întalni și alte patologii asociate, precum strabism, tulburări vizual-perceptive sau vizual-constructive, epilepsie. Limbajul, de obicei, nu este afectat.

3. Tetraplegia spastică

Acest tip de paralizie cerebrală afectează întregul corp, fiind astfel cea mai severă formă. Se caracterizează prin tulburări de postură ale trunchiului, controlul slab al capului (imposibilitatea ridicării sau rotirii capului), spasticitatea membrelor, mișcări spontane diminuate, reflexe osteotendinoase exagerate. Membrele superioare și inferioare prezintă o spasticitate flexorie, putând antrena contractura musculaturii adductorilor, deformări ale toracelui, luxația articulațiilor coxo-femurale.

Se poate asocia cu deficit de limbaj și de vorbire, tulburări de deglutiție, convulsii, tulburări ale coordonării oculare și orientării în spațiu, retard mental sever.

4. Paralizia cerebrală atetoidă/diskinetică (extrapiramidală)

Paralizia atetoidă se datorează afectării ganglionilor cerebrali bazali. Reprezintă o tulburare a controlului postural, cu apariția de mișcări involuntare cu amplitudine mică și spasme intermitente ale membrelor, predominant la extremități, atât în flexie cât și în extensie. În general, membrele superioare sunt mai sever afectate, la fel și laringele. Astfel, se pot asocia tulburări de vorbire secundare contracturii mușchilor implicați în fonație.

Mișcările anormale apar în jurul vârstei de 1 an, urmând după o perioadă în care copilul a prezentat hipotonie. Aceste mișcări necontrolate parazitează mișcările voluntare, dar pot surveni și în perioadele de repaus. Sunt accentuate de oboseală și emoții, afectând mimica, vorbirea, deglutiția.

În ortostatism echilibrul este dificil. Mersul se realizează cu flexia ușoară a șoldurilor, care conferă o bază mai largă de susținere.

5. Paralizia cerebrală ataxică

Acest tip de paralizie cerebrală se datorează unor leziuni cerebeloase. Cerebelul joacă un rol important în menținerea echilibrului și coordonarea mișcărilor, astfel că paralizia cerebrală ataxică se caracterizează prin mers dezordonat secundar tulburărilor de echilibru (ataxie) și incoordonare motorie.

Copiii cu această afecțiune sunt incapabili să realizeze mișcări alternative rapide și de a atinge un obiect indicat ca țintă. Pentru exemplificare, atunci când un copil cu paralizie ataxică dorește să apese pe un buton cu indexul, are dificultăți în controlul mișcărilor, își plasează degetul exact sub buton, și, la sfârșitul mișcării, se observă un tremurat.

Atunci când leziunea cerebrală este extinsă, apare un retard important în dezvoltarea motorie, astfel încât copilul nu reușește niciodată să meargă fără sprijin.

La fel ca în cazul leziunilor extrapiramidale, semnul clinic remarcat în primul an de viață este hipotonia. Cel mai frecvent se întâlnește ataxia, asociată cu semne extrapiramidale (tonus muscular crescut, reflexe osteotendinoase exagerate).

6. Paralizia cerebrală hipotonă/ atonă („floppy infant")

Se caracterizează prin hipotonie generalizată, cu postură anormală, rezistență scăzută la mișcări pasive, laxitate anormală a articulațiilor și întârziere în achizițiile motorii.

În ceea ce privește postura, copilul cu paralizie hipotonă adoptă o poziție în „picioare de broască" (hiperabducția coapselor, rotația externă a gambelor cu flexia genunchilor în unghi drept). Când este suspendat ventral, nu reușește să-și mențină postura membrelor și are aspectul de „păpușă de cârpă". Musculatura are un aspect flasc, cu forța musculară de obicei normală, cu rezistență scăzută la mișcările pasive ale membrelor și hiperlaxitate a articulațiilor extremităților. Caracteristic este semnul eșarfei: in poziție supino, atunci când se încearcă cu un membru superior atingerea umărului controlateral, cotul trece cu ușurință linia mediană. De asemenea, atunci când se încearcă ridicarea din poziție supino în poziție șezândă, capul copilului cade pe spate.

Alte semne clinice asociate paraliziei hipotone: plâns slab, fasciculații ale limbii, reflexe osteotendinoase normale sau exagerate.

Diagnosticul PC

Diagnosticul paraliziilor cerebrale se bazează pe examenul clinic, care evidențiază întârzierea dezvoltării funcției motorii (imposibilitatea susținerii capului la 3 luni, persistența reflexelor arhaice, clonus muscular, întarzierea dezvoltării mersului).

Evaluarea copilului cu PC presupune:

- anamneza antenatală și perinatală
- aprecierea funcțiilor musculară, vizuală şi auditivă
- investigații neurofiziologice: potenţialele evocate, electromiograma funcţională, electroencefalograma;
- testarea dezvoltării intelectuale (IQ)
- imagistică cerebrală (RMN, CT, ecografie transfontanelară) pentru identificarea eventualelor anomalii cerebrale şi a altor afecţiuni asociate

Tratamentul PC

Nu există tratament pentru vindecarea paraliziilor cerebrale, dar se utilizează metode pentru îmbunătățirea calității vieții prin ameliorarea tonusului muscular și prevenirea complicațiilor. Obiectivul principal este încercarea oferirii unei autonomii cât mai mari pentru fiecare copil, focalizând kinetoterapia pe mișcările funcționale, utile în activitățile cotidiene.

- terapia fizică este utilizată pentru ameliorarea controlului postural şi motor, forţei musculare, motilității, amplitudinii mișcărilor articulare; se bazează pe mobilizare articulară pasivă și activă pentru menținerea lungimii musculaturii şi evitarea ankilozei.
- în cazul în care kinetoterapia este insuficientă, se poate apela la metode ortopedice (încălțăminte ortopedică, atele din plastic sau metal pentru meținerea poziției corecte a

membrelor) sau chirurgicale (în caz de contracturi severe se utilizează incizii în „w” pentru alungirea musculaturii și a tendoanelor, sau rizotomie selectivă posterioară).

- medicamente: antispastice injectabile (în caz de contracturi severe), anticonvulsivante (în cazul crizelor convulsive);
- stimularea dezvoltării senzitive şi a învățării.

VIII.3. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

Șef Lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru
Asist. Univ. Dr. Ana-Simona Drochioi

Definiție

Sindromul de hipertensiune intracraniană (HIC) este un complex simptomatic care apare ca urmare a creşterii volumului conținutului intracranian peste limitele de toleranță ale cutiei craniene.

Vorbim de HIC când presiunea intracraniană (PIC) se menține peste limitele normale pentru vârstă: 1-4 mm Hg la nou născut, 1,5-6 mm Hg la sugar, 3-8 mm Hg la copilul 1-6 ani, 5-10 mm Hg la copilul 6-12 ani, 10-15 mm Hg la adolescent şi adult.

Creşterea presiunii se datorează proceselor expansive (tumori, abcese sau hematoame cerebrale) sau creşterii volumului sectoarelor intracraniene: parenchimatos (edem cerebral citotoxic, vasogen sau interstiţial), lichidian (hidrocefalie) sau vascular (vasodilataţie arterială sau venoasă).

Etiologie

A. Traumatică (traumatisme craniene severe)

B. Non-traumatică

1. Anomalii structurale (tumori cerebrale, hidrocefalie decompensată, hemoragie intracraniană, craniostenoze).

2. Encefalopatie anoxică (strangulare, spânzurare, înec, accident vascular cerebral ischemic)

3. Tulburări metabolice (insuficienţă hepatică acută, sindrom Reye, comă diabetică, hiponatremie, insuficiența corticosuprarenală, anomalii ale metabolismului aminoacizilor sau acizilor graşi, intoxicații cu metale grele (plumb)

4. Infecţii ale sistemului nervos central (meningită, encefalită, meningita fungică, abces cerebral, empiem extra- sau subdural)

5. Alte cauze: şoc hemoragic cu encefalopatie, sindrom hemolitic-uremic, vasculite sistemice.

Mecanismele producerii HIC

Edemul cerebral acut reprezintă un proces de infiltrare seroasă a țesutului cerebral. Rezultatul este o creștere în volum a SNC, cu producerea hipertensiunii intracraniene.

Edemul cerebral citotoxic. Este produs prin alterarea difuză a permeabilității membranelor cerebrale și interesează toate elementele celulare (neuroni, celule gliale și endoteliale). Se realizează o trecere în exces a lichidului din spațiul extracelular în spațiul intracerebral. Se produce nivelul substanței cerebrale albe și cenușii.

Patogenic, este implicat un deficit al pompei Na^+-ATP dependente, producându-se o acumulare de Na^+ intracelular, apa trecând în virtutea gradientului osmotic.

Cauzele clasice ale edemului cerebral citotoxic sunt: hipoosmolaritatea plasmatică acută și sindromul Reye, agresiunile hipoxice și/sau ischemice, encefalita virală, intoxicația cu plumb, intoxicația cu hexaclorofen.

Edemul cerebral vasogenic. Se produce prin creșterea permeabilității endoteliului capilar cerebral la macromolecule (ex. proteinele plasmatice), cu trecerea lichidului din spațiul intravascular în spațiul extracelular cerebral, cu creșterea secundară a volumului extracelular. Se situează, în principal, la nivelul substanței albe cerebrale.

Acest tip de edem complică tumorile, abcesul cerebral, traumatismele cerebrale, hematoamele intracerebrale și infarctizările.

Edemul interstițial. Este determinat de un obstacol în circulația lichidului cefalorahidian (LCR): conținutul periventricular în apă și sodiu al substanței albe crește, în timp ce permeabilitatea capilară este normală. Principala cauză a acestei forme de edem cerebral este hidrocefalia obstructivă. Este un edem extracelular produs prin mecanismul creșterii presiunii hidrostatice din ventriculii cerebrali.

Peretele ventricular este alcătuit dintr-un strat de celule ependimare care vin în afară în contact cu prelungirile astrocitare, ce alcătuiesc membrana limitantă internă. Celula glială ependimară asigură schimburile dintre LCR şi astroglie prin mecanisme de transport membranar. Peretele ventricular constituit din stratul glial ependimar şi membrana limitantă glială constituie o barieră hidro- parenchimatoasă, prin separarea LCR de parenchimul cerebral.

În hidrocefalia obstructivă se produce sporirea progresivă a cantităţii de lichid cefalorahidian ventricular cu creşterea presiunii hidrostatice intraventriculare şi cu expansiune cavitară.

Distensia ventriculară prin hidrocefalia obstructivă se face atât pe seama substanţei cenuşii, cât şi a substanţei albe, a căror grosime se micşorează.

Funcţiile neuronale sunt afectate atât prin efectul direct compresiv datorită distensiei ventriculare, cât şi prin dereglare metabolică secundară blocării unor căi de transport glial de către circuitul excesiv al LCR-ului spre capilarul sanguin.

Forme de HIC

1. După modalitatea de debut: acută (ore, zile) sau cronică (săptămâni, luni).
2. După etiologie: traumatică, infecţioasă, metabolică etc.
3. După vârstă: tablouri clinice particulare la nou-născut, sugar, copil mic.

4. Formă particulară: HIC benignă („pseudotumor cerebri"): este un diagnostic de excludere ce poate fi pus în discuție când investigațiile radiologice sunt negative și când examenul citologic și biochimic al LCR este normal.

Simptomele HIC benigne constau în: cefalee, diplopie, ocazional tinitus, vertij sau diminuarea acuității vizuale. Examenul neurologic este de obicei normal, cu excepția edemului papilar.

Cauze: infecțioase, vasculare (HTA, tromboze cerebrale), endocrinologice (boala Addison, hiperplazie suprarenaliană), medicamentoase (acid nalidixic), hematologice (anemii severe, leucemii).

Simptome

1. ***HIC compensată*** = volumul cerebral şi cel arterial sunt menţinute prin reducerea volumului venos şi a celui al LCR; presiunea intracraniană este normală.

- Cefalee: frontală, occipitală sau difuză; frecvent apare în a doua parte a nopţii (trezeşte copilul) sau matinal; accentuate de efort şi poziţia declivă a capului; iniţial ameliorate de antialgice, în evoluţie rebelă la medicaţie.
- Vărsături: „în jet", ameliorează cefaleea, frecvent matinale.
- Tulburări de vedere: în stadii avansate, apar vedere neclară, scotoame, diplopie, hemianopsie, strabism convergent.
- Alte semne şi simptome: tulburări de comportament, deficite neurologice, semne şi simptome ale bolii de bază.
- Semne particulare la sugar: creşterea perimetrului cranian, hipersonoritate la percuţia cutiei craniene, bombarea fontanelelor, disjuncţia suturilor, globi oculari „în apus de soare", paralizii oculomotorii, retard neuropsihic, crize convulsive, hipotonie sau paralizii cerebrale.

2. HIC decompensată = reducerea volumului venos şi a celui al LCR nu reuşeşte să compenseze efectul de masă exercitat de o tumoră sau colecţie intracraniană rezultând presiunea intracraniană crescută, mai ales la copiii la care fontanelele sunt închise.

- Cefalee permanentă şi de intensitate mare.
- Vărsături frecvente, eventual conducând la deshidratare.
- Tulburări ale stării de conştienţă: obnubilare, torpoare, comă (cu tulburări respiratorii şi cardiace consecutive).
- Semne de angajare:

  - compresia pedunculului cerebral: somnolenţă → comă;
  - midriază homolaterală → midriază areactivă homolaterală;
  - hemipareză contralaterală → hemiplegie contralaterală; în final poziţie de decerebrare;

  -compresia diencefalului: dispariţia reflexelor trunchiului cerebral, comă, tulburări respiratorii → apnee, în final midriază bilaterală areactivă;

  - compresia amigdalelor cerebeloase în gaura occipitală: redoare de ceafă, crize tonice posterioare, tulburări respiratorii şi cardiace, comă.

Explorări diagnostice

• Examen oftalmologic (fundul de ochi): edem papilar, stază papilară, în stadiile avansate atrofie optică.

• Electroencefalograma (EEG): traseu lezional, unde difuze ample şi lente.

• Radiografia de craniu: la copil, principalul semn de HIC pe radiografia craniană este dehiscenţa suturilor, observată mai ales la nivelul suturilor sagitală si coronară. O sutură se consideră dehiscentă când depaşeşte 1 mm, uneori disjuncţia poate atinge 6-10 mm. Acest semn foarte specific pentru HIC nu este totuşi prezent în primele 48 de ore la copilul sub vârsta de 8 ani şi în prima săptămână la copilul mai mare de 8 ani. Alte semne: impresiuni digitiforme, lărgirea şeii turceşti.

• Investigaţii imagistice cerebrale (ecografie transfontanelară, ecodoppler transcraniană, computer-tomografie craniană, rezonanţă magnetică cerebrală, angiografie cerebrală sau angio-RMN): precizarea etiologiei (hidrocefalie, edem cerebral, hemoragie, tumoră, abces etc.).

• Puncţia lombară: măsurarea presiunii LCR, diagnosticul infecţiei SNC şi a hemoragiei subarahnoidiene.

Gaze sanguine şi ionograma serică.

Tratament

În sectorul prespitalicesc obiectivele sunt: menţinerea funcţiilor vitale, oxigenoterapie la nevoie, menţinerea unei poziţii adecvate pe timpul transportului, asigurarea confortului termic şi combaterea convulsiilor.

Cazurile cu HIC compensată nou depistate vor fi internate în secţia de Pediatrie pentru explorări diagnostice şi stabilirea abordării terapeutice pe termen lung. Cazurile cu HIC decompensată, în special cele cu edem cerebral constituit rapid şi cele cu angajare cerebrală (comă, convulsii, tulburări cardio-respiratorii) vor fi internate direct în secţia de terapie intensivă.

În spital: orice pacient având un traumatism cranian grav, o meningită purulentă cu comă sau o encefalită virală însoţită de comă, trebuie considerat ca având probabil o HIC instalată.

I. Măsuri generale:

1. Linie I.V.
2. Restricție de lichide (60-70% din necesar)
3. Aport adecvat de glucoză (glicemia să nu depașească 180 mg/dL)
4. Menținerea unei TA normale
5. Evitarea stimulării excesive (liniște, evitarea procedurilor, administrarea de analgezice înainte de manoperele dureroase)
6. Evitarea medicamentelor care cresc tensiunea intracraniană (nitroprusiat de sodiu, meperidină)
7. Intubație - dacă senzoriul este alterat.

II. Etiologic

1. Tumoră → rezecție chirurgicală, chimioterapie.
2. Abces → antibiotice, evacuare.

III. Patogenic

A. Reducerea conținutului intracranian.

1. Reducerea masei cerebrale.
   a. Manitol i.v. 0,5-1 g/kg (de evitat în hemoragiile cerebrale), eventual urmat de Furosemid i.v. 0,25-0,5mg/kg/doză (la 15 minute după Manitol). Ulterior, se poate continua terapia depletivă cu Manitol 0,25 g/kg la fiecare 6 ore şi/sau Furosemid i.v. 0,25-0,5 mg/kg/doză.
   b. Dexametazonă i.v.: încarcare cu 1,5 mg/kg/doză, întreținere cu 0,25 mg/kg/doză la 6 h interval.
2. Reducera LCR
   a. Acetazolamidă p.o.: 5-30 mg/kg/zi, 1-3 prize.
   b. Puncții lombare/ventriculare decompresive.
   c. Shunt ventriculo-peritoneal.
3. Reducerea volumului intracranian
   a. Ridicarea extremității cefalice la 30º și păstrarea poziției mediane.
   b. Ventilaţie mecanică cu menţinerea unei $PaCO_2$ între 35-40 mmHg; în caz de absenţă a ameliorării clinice rapide, se hiperventilează pentru reducerea $PaCO_2$ la 30-35 mmHg.
   c. Menținerea PO_2 între 80-100 mmHg.
   d. Evitarea cateterelor jugulare.
   e. Menținerea normotermiei, eventual hipotermie provocată (27-31˚C)
   f. Coma barbiturică: Pentobarbital i.v. încărcare cu 10-20 mg/kg/doză, administrată în 1-2 h; întreținere cu 1-3 mg/kg/h (atenție la TA - Pentobabitalul produce hipotensiune arterială).

B. Creșterea complianței cutiei craniene

1. Deschiderea suturilor craniene, craniotomie decompresivă, hemicraniectomie.

IV. Simptomatic

a. *Convulsii:* Diazepam i.v. 0,3-0,5 mg/kg/doză, maximum 10 mg/doză – lent în 3-5 minute, cu o eventuală repetare după 5-10 minute, în caz de persistenţă a convulsiilor; în caz de absenţă a abordului venos se poate folosi Desitin, intrarectal 0,5 mg/kg/doză sau Midazolam 0,1mg/kg/doză, administrat intranazal.

Lipsa răspunsului la benzodiazepine reclamă administrarea de anticonvulsivante de linia a II-a (Fenitoin – încărcare cu 20-30mg/kg în perfuzie continuă, timp de 20 de minute, întreţinere cu 5 mg/kg/doză la 12 ore; Valproat de sodiu 20 mg/kg iv în 5 min, apoi 6 mg/kg/doză la 6 ore); Propofol 3-5 mg/kg/doză (încărcare), apoi perfuzie continuă 1-15 mg/kg/oră (doză crescută progresiv până la cuparea convulsiilor).

b. *Febră*: antipiretice.

Monitorizare

Semne vitale: FR, FC, ritm cardiac, TA, temperatură, status neurologic, scor Glasgow, saturaţia în oxigen (SaO_2), gazometrie – îndeosebi presiunea parţială a bioxidului de carbon (pCO_2), presiunea venoasă centrală (PVC), ionogramă, presiune intracraniană, după caz ecografie transfontanelară sau CT sau IRM de control.

Complicații

1. Sindroamele de herniere cerebrală: hernierea cingulară, hernierea transtentorială, hernierea cerebelară.
2. Hemoragii cerebrale Duret
3. Edem pulmonar acut necardiogen
4. Sindrom de secreție inadecvată de ADH
5. Diabet insipid neurogen
6. Atrofie optică poststază
7. Atrofie corticală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*. London. MacKeith Press; 2005.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al: *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology*, 2005–2009. Epilepsia, 2010, 51(4): 676–685.
3. Craiu D, Iliescu C, Mândruță I, Vințan M, Epileptology- Basic course - *East European Course of Epilepsy* 2014, 35-43.
4. Diaconu G, Paraliziile cerebrale în *Pediatrie – patologie digestivă, nutriţională şi neurologică la copil* sub redacţia Dan Moraru, Marin Burlea, Evelina Moraru, Eugen Cirdei, Georgeta Diaconu, Ed. Fundatiei Academice AXIS, 2008: 247-257. (ISBN 978-973-7742-64-3).
5. Glauser T, Ben-Manachem E, Burgeois B, Cnnan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kaiviainen R, Perucca E- ILAE Treatment Guidelines: Evidence- based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094-1120.
6. Kliegman RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed, Elsevier 2011.
7. Mărginean I – Epilepsia cu crize generalizate – forme, tipuri, Schema de diagnostic – clasificarea crizelor epileptice și a epilepsiei, Epi-Expert, *Program educațional pentru Managementul epilepsiei*,
8. Menkes, J.H., Sarnat, H.B. Maria, B.L. *Child Neurology*. Philadelphia (USA): Lippincot Williams & Wilkins; Sev-th ed 2005, 943-968.
9. Miall L, Rudolf M, Smith D, *Paediatrics at a glance*. 3rd ed, John Wiley&Sons 2012.
10. Mikati AM, Hani AB - Seizures in Childhood, in *Nelson Textbook of Pediatrics, 20-th edition*, 2016, ISBN: 978-1-4557-7566-8, 2823-2831.
11. Pina-Garza JE, *Fenichels Clinical Pediatric Neurology – A Signs and Symptoms Approach.* 7th ed, Elsevier 2013.
12. Popescu V, Ștefănescu Răduț M, Paraliziile cerebrale, în *Neurologie Pediatrică*, volumul 1, Ed. Teora, 2001, pp. 528-560 (ISBN 973-20-0664-1).
13. Renzo Guerrini, Michelle Bureau, Bernardo Della Bernardina, Charlotte Dravet. *The Journal of the International League Against Epilepsy*. Vol.52, Supplement 2, Aprilie 2011.
14. Roger J, Bureanu M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Les Syndromes Epileptiques de Enfant et de Adolescent*. John Libbery Eurotext (France); ed.4; 2005, 337-423.
15. Schema de diagnostic pentru crizele epileptice și epilepsie – *Raportul grupului operativ pentru clasificare și terminologie, Epi-Expert, Program educațional pentru Managementul epilepsiei.*

Capitolul IX

IMUNOLOGIE

Aurica Rugină, Alina Murgu, Bogdan Stana, Irina Crişcov, Alice Azoicăi, Ileana Ioniuc

IX.1. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Şef lucrări Dr. Alina Murgu
Asist. univ. Dr. Bogdan Stana

Reumatismul articular acut (RAA) este un sindrom inflamator acut post-streptococic ce apare după infecţii ale căilor aeriene superioare (faringite, amigdalite) cu streptococ β-hemolitic grup A.

Apare excepțional înaintea vârstei de 3 ani și rar după vârsta de 25 de ani cu o incidență de 0,5-3% în SUA.

Streptococul β-hemolitic de grup A există sub forma a numeroase serotipuri ce diferă prin proteina M (de suprafață). Numai anumite suşe de streptococ pot cauza RAA, în special cele cu tropism faringian și mai rar cele cu tropism cutanat. Intervalul între o angină cu streptococ β-hemolitic grup A și debutul RAA este de 1-5 săptămâni.

Patogenie

RAA este consecinţa unei infecţii streptococice imunogene şi a unui răspuns imun umoral şi celular incomplet elucidat, favorizat de predispoziţia genetică. Între infecţia streptococică faringiană şi atacul acut de reumatism există o **perioadă de latenţă** în cursul căreia lipsesc orice semne de boală; deşi streptococii pot fi prezenţi în faringe şi în perioada de latenţă, nu există argumente că aceştia contribuie direct la apariţia leziunilor inflamatorii.

Infecţia cu streptotcoc din grupul A determină leziuni inflamatorii reumatismale:

1) Prin stimularea antigenică realizată de infecţia streptococică faringiană se produce o reacţie hiperimună (celulară şi umorală) cu formarea de anticorpi antistreptococici, cu rol îndoielnic în determinarea leziunilor reumatismale.

2) Rol important în producerea RAA şi a carditei îl au reacţiile imune încrucişate între antigenele streptococice şi componentele colagenului. Proteina M asociată şi unele complexe polizaharidice din membrana protoplasmatică streptococice sunt asemănătoare cu constituienţii sarcolemei, sarcoplasmei şi discurilor intercalare miocardice şi induc formarea de autoanticorpi ce reacţionează încrucişat cu membrana sarcolemei miocardice. Membrana celulară streptococică conține antigene polizaharidice prezente în glicoproteinele endocardului valvular, lichidului sinovial, cartilagii, tegumente, creier. Anticorpii antipolizaharidici reacţionează

încrucişat cu glicoproteinele cardiace care conţin un grup terminal de N-acetilglucosamină, asemănător glicoproteinelor streptococice şi determină anticorpi anti-endocardici; titruri ridicate ale acestor anticorpi persistă în sânge numai la bolnavii care dezvoltă o valvulopatie reumatismală. În coreea Sydenham au fost identificaţi, în ser, anticorpi anticitoplasmă neuronală.

Leziunile inflamatorii reumatismale determină modificări antigenice miocardice care vor duce la apariţia anticorpilor antimiocardici la 80% din bolnavii cu cardită. Dovezile de activare a imunităţii mediate celular în producerea şi persistenţa leziunilor din RAA (nodul Aschof) sunt reprezentate de creşterea nivelului seric al citokinelor (IL1, IL2), neopterina, receptori serici solubili pentru TNFα. Predispoziţia genetică este sugerată de agregarea familială.

Tablou clinic

RAA se exprimă clinic prin:

Poliartrită	Cardiopatie
- acută, inflamatorie, febrilă, asimetrică şi migratorie **- predomină la articulaţiile mari** **- recurentă: numărul de recurenţe agravează prognosticul şi riscul de cardită** **- se vindecă întotdeauna fără sechele**	- boală cronică progresivă,fără febră - se manifestă 10 ani sau mai mult după primul episod acut - **Pancardita** - **Endocardita** : leziuni mono sau polivalvulare, definitive (80% cazuri) şi evolutive ; cel mai frecvent şi precoce este insuficienţa mitrală ; stenoza mitrală este mai tardivă şi progresivă ; - **Miocardita** se manifestă prin semne de insuficienţă cardiacă congestivă, iar pe EKG: bloc A-V gr. I (alungire PR). - **Pericardita reumatismală** epanşament mai mult sau mai puţin important, care rar este izolată şi se manifestă clinic prin dureri toracice şi prezența frecăturii pericardice.

Manifestări cutanate: importante, dar rare.

a) Eritemul marginat: placarde discoide roz, rotunde sau ovalare, de 1-3 cm diametru, cu centru mai decolorat, cu sediu pe trunchi și partea proximală a membrelor.

b) Nodulii Meynet: elemente subcutanate, cu consistență fermă de 0,1-1 cm, cu sediu pe: fața de extensie a coatelor, a genunchilor și a degetelor, regiunea occipitală și la nivelul apofizelor vertebrelor dorsolombare.

Manifestări neurologice: coreea Sydenham, care este mai frecventă la fete (perioada prepubertară) și apare tardiv (2 luni - mai mulți ani): diagnostic retrospectiv. Cel mai adesea este izolată, fără sindrom inflamator. Semne clinice: tulburări de caracter, diminuarea randamentului intelectual, mișcări anormale, involuntare, ample și anarhice ale extremităților membrelor, exagerate de emoții (mișcări coreice).

Alte manifestări clinice: febră**,** manifestări rare (pleurezie, pneumopatie reumatismală).

Investigații biologice

1. Semne inflamatorii nespecifice:
   - VSH - adesea foarte accelerat, aproximativ 100 mm/oră, fibrinemia > 5 g/L, electroforeza proteinelor: alpha-2 globuline și beta globuline crescute, proteina C reactivă (CRP) crescută.
2. Semnele de infecție streptococică:
   - Exsudat faringian: adesea negativ. Căutarea anticorpilor antistreptococici: antistreptolizine O (ASLO > 200 UI şi cresc în dinamică, la două dozări succesive); dozarea altor Ac față de produșii extracelulari eliberați de streptococ cresc sensibilitatea și specificitatea diagnosticului la 90%: **Ac antideoxiribonucleaza B**; Ac antistreptokinaza; **Ac antihialuronidază;** Ac anti-ADN-ază;

Diagnostic pozitiv

Criteriile diagnostice au fost stabilite de Jones în 1944 şi au fost modificate în 1992:

• Criterii **majore:** artrită**,** cardită**,** coree**,** noduli subcutanaţi și eritem marginat

• Criterii **minore**: febră, angine repetitive, semne de infecţie streptococică, artralgii, antecedente de RAA și alungire PR pe ECG

Pentru diagnostic: *2 criterii majore* SAU 1 *criteriu major și 2 minore*.

Criterii de excepţie pentru diagnosticul de RAA fără a fi îndeplinite criteriile lui Jones

Coreea	Ca singură manifestare (după excluderea tuturor celorlalte etiologii ale coreei; simptomele de infecţie streptococică nu sunt obligatorii).
Recidive de RAA	Un criteriu principal, febră de etiologie neprecizată, artralgii sau creşterea inexplicabilă a CRP ; cu simptome de infecţie streptococică.

Diagnostic diferențial

1. Suflu cardiac: cardiopatii congenitale, sufluri anorganice, endocardită infecțioasă.
2. Artralgie/artrită: viroze, artrită cronică juvenilă, osteomielită.
3. Titrul ASLO crescut: o infecție streptococică anterioară.

Tratament

Bolnavii vor fi spitalizați pentru supraveghere clinică și ecocardiografică, repaus la pat.

RAA	Cardiopatia reumatismală
Tratamentul streptococului beta hemolitic de grup A de la nivelul faringelui: penicilină timp de 10 zile	Tratamentul medical al insuficienţei cardiace (nespecific)
Tratamentul precoce al poliartritei timp de 12 săptămâni: AINS (aspirină sau altele) SAU corticoizi	Tratament chirurgical al valvulopatiei

Tratamentul antiinfecțios

Toţi pacienţii cu RAA trebuie să primească tratament antibiotic pentru eradicarea streptococilor β-hemolitici (chiar în absenţa unor culturi faringiene pozitive, deoarece microbul poate persista în criptele amigdaliene). Terapia injectabilă cu Penicilină G care era recomandată până nu demult timp de 10 zile, a fost înlocuită în prezent de Benzatinpenicilină doză unică de 600.000 UI la bolnavii sub 30 kg şi o doză de 1.200.000 UI la bolnavii peste 30 kg. Pentru copii

cu alergie la Penicilină se recomandă Eritromicină în doză de 40 mg/kg/zi la interval de 6 ore timp de zece zile sau Claritromicină 10-15 mg/kg/zi la 12 ore interval timp de zece zile. O alternativă acceptată sunt Cefalosporinele.

Tratament antiinflamator:

- AINS: Aspirina 80-100 mg/kg/zi în 4 prize - indicat în formele de RAA cu afectare articulară
- Prednison: 1-2 mg/kg (doza se scade progresiv după 2-3 saptămâni sau se înlocuieşte cu Aspirină) - indicat în formele de RAA cu insuficienţă cardiacă sau alte manifestări de cardită severă.

Profilaxia primară:

- Antibioprofilaxie primară: tratamentul antibiotic sistematic al anginelor şi infecţiilor rinofaringiene bacteriene.

Profilaxia secundară constă în prevenirea recidivelor prin: igienă dentară şi antibioprofilaxie secundară: Benzatin Benzyl Penicilina (Moldamin sau Extencilline).

Ghid de prevenţie secundară a RAA (după OMS)

Clasificarea RAA	Durata profilaxiei
RAA fără cardită	Minim 5 ani după primul puseu de RAA sau până la împlinirea vârstei de 18 ani
Cardită ușoară- moderată	Minim 10 ani după primul puseu de RAA sau până la împlinirea vârstei de 25 de ani
Cardită severă sau post- chirurgie cardiacă	Toată viata

IX.2. ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Șef lucrări Dr. Alina Murgu

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită ca o boală inflamatorie cronică de tip imun care afectează copilul cu vârstă < 16 ani, persistă minim 6 săptămâni și care are manifestări articulare dar și sistemice.

Epidemiologie

Conform statisticilor, la nivel mondial 1:1000 copii sunt afectați de AJI, prevalența variabilă a bolii pe zone geografice fiind raportată anual la 150-300 cazuri la 100.000 copii, iar incidența la 5-18 cazuri/100.000/an. În funcție de subtipul de boală sunt afectați prioritar băieții (entezita în raport cu artrita) sau fetele (oligoartrita, unele forme poliarticulare) sau ambele categorii în subtipul sistemic.

Clasificarea subtipurilor de AJI (European League against Rheumatism-EULAR)

1. Artrită sistemică (5-15%)
2. Oligoartrită (50-80%): forma persistentă; forma extensivă
3. Poliartrită (20%) cu factor reumatoid pozitiv sau negativ (85%)

4. Artrită psoriazică (7%)
5. Entezită în raport cu artrita (spondiloartropatia)

Etiopatogenie

Etiologia bolii este încă neprecizată, dar studiile privind patogenia acesteia confirmă intervenția multifactorială legată de factori genetici, hormonali, imunologici și de mediu.

Factorii genetici

S-a demonstrat în prezent intervenția sistemului HLA (locat pe braţul scurt al cromozomului 6) în predispoziția pentru boală dar și în determinarea severității acesteia. Astfel alelele HLA clasa I (HLA-A2) au fost asociate cu debutul precoce al AJI în timp ce HLA-B27 este în relație cu subtipul entezită în raport cu artrita. Pentru moleculele HLA clasa II au fost identificate ca direct implicate în AJI, HLA DR4 pentru forma poliarticulară seropozitivă și sistemică, iar HLA-DPB1, -DRB1 pentru susceptibilitatea de AJI oligoarticulară cu risc de uveită.

Factorii de mediu

Pot reprezenta factori triggeri pentru boală, care intervin pe un teren genetic predispozant. Bolnavii cu AJI asociază frecvent **infecții** cu *Mycoplasma pneumoniae,* streptococ, parvovirus B19, virus Ebstein –Barr, modelul patogenic de intervenție fiind se pare, prin reacție imună încrucișată (similitudine antigenică cu structurile self), activare limfocitară policlonală și stimularea sintezei de factori proinflamatori**. Vaccinarea** poate induce declanșarea bolii, dar nu s-a demonstrat agravarea AJI postvaccinal. **Vitamina D** (1,25(OH)2D3) are multiple intervenții în AJI prin modularea răspunsului imun înnăscut, apărare antibacteriană, diferențierea și maturarea celulelor dendritice prezentatoare de antigen, reglarea sintezei de citokine proinflamatorii (IL-12, IL-6) prin supresia activității LT-H1. O multitudine de alți factori de mediu au fost corelați cu heterogenitatea de exprimare a AJI: rasă, vârstă, sex, factori geografici, socio-economici, ocupaționali, toxici, nutriționali.

Mecanismele imune declanșate prin pierderea toleranței față de structurile self determină în final leziuni inflamatorii cronice distructive la nivelul sinovialei, cartilajului articular, dar și manifestări extraarticulare. Astfel va fi stimulată producția de autoanticorpi:

1. Anticorpi antinucleari (AAN) - asociați cu risc crescut pentru iridociclită;
2. Factor reumatoid (FR) - autoanticorp față de Fc IgG (asociat cu 10% din subtipul poliarticular) ;
3. Activarea sistemului complement prin complexe imune circulante (CIC);

În prezent AJI este documentată ca o boală în relație cu dereglarea activității LT-H1 care are drept consecință stimularea sintezei de citokine proinflamatorii (TNFα, IL-1, IL-6, IL-17) și de chemokine cu rol imunomodulator (IFN-γ, IL-4, IL-8) şi care se reflectă în activarea și diferențierea neutrofilelor, monocitelor, activarea fibroblastelor sinoviale, creșterea sintezei de prostaglandine și metaloproteinaze.

Manifestări clinice

1. **AJI formă sistemică (Boala Still)**

Acest subtip se regăsește în totalul formelor de AJI cu o incidență de 10-15%, afectând cu precădere intervalul de vârstă 1-5 ani, și cu o distribuție egală pe raportul fete-băieți (1:1). Debutează cu sindrom febril prelungit cu o durată de minim 2 săptămâni, cu aspect septic

rezistent la antibioterapie asociat cu manifestări extraarticulare. Artrita poate fi concomitentă debutului sau poate surveni pe parcursul evoluției. Simptomatologia extraarticulară în ordinea incidenței cuprinde:

1. Febră (100%);
2. Rash cutanat (95%): macule discrete sau papule de 2-5 mm, în nuanţe de roz, pe trunchi şi la nivelul extremităţilor, frecvent concomitente vârfului febril, cu caracter migrator și non-pruriginoase;
3. Hepatosplenomegalie moderată (85%);
4. Adenopatie (70%);
5. Alte manifestări: pericardită (35%), pleurezie (20%), peritonită, pneumonie, encefalopatie tranzitorie, amiloidoză renală. Artrita cu aspect simetric se manifestă prin artralgii însoțite de tumefacție articulară și periarticulară cu afectarea variabilă a funcționalității articulare.

Localizarea iniţială este mai frecventă la articulaţia radio-carpiană sau a genunchiului cu extindere ulterioară la nivel tibio-tarsian, tarso-metatarsian, cot, şold şi mai târziu, umăr. În formele difuze sunt interesate articulaţiile mici, mai frecvent meta-carpofalangiene şi interfalangiene, care iau aspect fusiform. Leziunile severe ale coloanei cervicale pot antrena un torticolis invalidant. Biologic: FR, AAN absenţi.

2. AJI formă oligoarticulară

Afectează 1-4 articulații cu caracter persistent în primele 6 luni de la debut. Se disting 2 tipuri evolutive: forma persistentă și forma extensive. Acest tip de artrită are o incidență de 50% și afectează preponderent sexul feminin cu vârsta 1-4 ani.

Artrita (redoare articulară predominant matinală, tumefacție, afectare funcțională, uneori hidartroză) este de tip asimetric preferenţial la articulaţiile mari: genunchi, tibio-tarsian, cot. În forma persistentă cuprinde un număr fix de articulaţii persistent inflamate pe toată durata bolii comparativ cu forma extensivă în care sunt afectate în timp un număr de 5 articulaţii sau cumulativ mai multe, după 6 luni de la debut.

Uveita anterioară cronică se poate asocia în 15-20% din cazuri cu debut insidios sau subacut și generează complicații invalidante de tip: keratopatie în bandă, cataractă, glaucom, secluzia și ocluzia globului ocular. Afectarea oculară apare în primii 5-7 ani de la debut cu un risc maxim în primii 2 ani cu localizare bilaterală în 65% cazuri. Complicațiile vor fi obiectivate în cadrul examenului oftalmologic al polului anterior la lampa cu fantă. Biologic bolnavii asociază frecvent prezența AAN. Din aceste considerente, ACR (1993) recomandă în primii 7 ani de la debutul bolii supravegherea oftalmologică a copiilor ANA (+) cu vârsta < 7 ani trimestrial și semestrial la cei > 7 ani ; pentru cei ANA (–) < 7 ani semestrial în primii 4 ani apoi anual; > 7 ani, anual.

3. AJI formă poliarticulară

Afectează mai mult de 5 articulații în primele 6 luni de la debut. În funcție de prezența FR se clasifică în forma seropozitivă (cu FR prezent) și forma seronegativă (FR absent).

AJI poliarticulară seronegativă are o incidență de 85% în cadrul formelor poliarticulare, tablou clinic mai sever decât oligoartrita și extindere lentă. Heterogenitatea manifestărilor clinice realizează cel puțin 2 subtipuri:

1. Poliartrita similară artritei reumatoide a adultului, FR negativ cu sinovită simetrică a articulațiilor mari și mici, debut la vârstă școlară și AAN absenți.

2. Poliartrita asemănătoare în exprimare clinică cu oligoartrita, cu excepția numărului articulațiilor > 5, AAN prezenți cu uveită acută şi manifestări extra-articulare: sdr. Sjögren (afectarea glandelor salivare), sdr. Felty (limfadenopatii), vasculite.

AJI poliarticulară seropozitivă afectează cu precădere adolescentele, artrita fiind simetrică, predominant la articulațiile mici interfalangiene, mâini și picioare, coloană cervicală însoțită de sinovită erozivă precoce și noduli reumatoizi (10-15% cazuri; localizați în punctele de presiune maximă-cot, tendon flexor digital, tendonul lui Achile, dimensiuni variabile, solitari sau multipli, duri, mobile, nedurerosi, pot persista luni sau ani). Este foarte asemănătoare cu artrita reumatoidă a adultului.

4. AJI psoriazică

Diagnosticul acestei forme se bazează pe asocierea artritei cronice cu afectarea cutanată de tip psoriazis sau asocierea dintre artrită cu 2 din următoarele semne: dactilită, afectare unghială (onicoliză sau eroziuni unghiale), psoriazis prezent la rude de gradul I. Acest subtip predomină ușor la fete și cuprinde în mod simetric atât articulațiile mari cât și cele mici.

5. Entezita în raport cu artrita (spondiloartropatia)

Afectează cu precădere băieții > 8 ani și se manifestă cu artrită și/sau entezită (afectarea inflamatorie a tendoanelor) cu următoarele caracteristici: durere axială mai frecvent lombosacrată și/sau sacro-ileală (90%), fie la nivelul călcâiului sau pe traiectul tendonului lui Achile, uveită anterioară acută (20%), asocierea HLA-B27 pozitiv, istoric familial pozitiv pentru boala asociată cu HLA-B27 la o rudă de gradul I sau II (spondilită ankilopoietică, sindrom Reiter, sacroileită în cadrul bolilor inflamatorii intestinale, uveită anterioară).

Diagnosticul pozitiv în AJI este un diagnostic de excludere și se bazează pe elemente anamnestice considerând și criteriul cronologic de minim 6 luni de evoluție a artritei, tablou clinic și investigații biologice, imunologice și paraclinice sugestive pentru procesul inflamator cronic imun cu sau fără distrucție articulară.

Date biologice

Hemoleucograma poate obiectiva leucocitoză cu polinucleoză, uneori eozinofilie; trombocitoză reactivă în formele sistemice şi poliarticulare severe; hemoculturi, uroculturi, coproculturi negative; sindrom inflamator (VSH, Fg, CRP) prezent cu valori crescute de cele mai multe ori însoțit și de alți markeri ai inflamației: alfa1-antitripsina, orosomucoid, haptoglobina.

Teste imunologice

Nu este obligatorie asocierea hipergamaglobulinemiei, unii bolnavi asociind chiar deficit imun variabil.

Factorul Reumatoid (+) determinat prin tehnica Waller-Rose (1/16) sau reacția latex (1/40):

► defineşte formele poliariculare

► este neinfluenţat de corticoterapie

► nu constituie un test de evolutivitate
► direct corelat cu AAN (+) şi iridociclita
► FR (-) în AJI sistemică (boala Still)

Ac anti-peptid ciclic citrulinat (anti-CCP) are valoare diagnostică demonstrată numai la vârstele mari; FR+ şi Ac anti-CCP+ constituie teste predictive pentru formele severe;

AAN ++ (85%, AJI oligoarticulară cu iridociclită); Celule lupice – absente; Ac ADNdc-absenți; Complementul total seric frecvent crescut atestă implicarea acestuia in patogenia imună a bolii.

IL-6 şi IL-8 sunt persistent crescute în formele sistemice sau poliarticulare în timp ce nivelul ridicat al IL-1β şi TNF-α se corelează cu boala activă. Asocierea acestora cu trombocitoza și anemia cronică inflamatorie este predictivă pentru manifestările articulare severe şi retardul în creştere.

Lichidul sinovial extras prin puncție articulară are următoarele caracteristici în AJI:

► Uşor tulbure, volum important de cele mai multe ori, vâscozitate scăzută
► Celularitate 5.000 - 80.000/mm3, PMN (60-90%)
► Cultură negativă
► FR este uneori prezent
► Complementul articular scăzut
► Prezenţa ragocitelor- semn caracteristic

Artroscopia este utilă în vizualizarea cavităţii sinoviale, poate stabili un diagnostic precoce şi prognosticul bolii, după aspectul patern-urilor vasculare.

Biopsia de sinovială efectuată astăzi prin tehnica artroscopică este utilă excluderii altor forme de artrită precum artrita TBC sau fungică.

Investigații imagistice

Examenul radiologic poate avea un aspect normal la debut fiind limitat în detectarea leziunilor erozive precoce. Efectuarea lui de rutină este impusă de excluderea altor boli cu durere şi inflamaţie: tumori, traumatisme, displazii scheletale şi infecţioase. În evoluție apare pensarea spațiului articular, eroziuni osoase, osteoporoză, reacție periostală, subluxație, ankiloză articulară.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate furniza informații precoce privind leziunile distructive de la nivelul cartilajului, prezența panusului sinovial atât la momentul diagnosticului cât și în evoluție.

Tomografia computerizată (CT scan) obiectivează leziunile osoase şi permite diagnosticul diferenţial cu necrozele avasculare, chisturile subcondrale, îngroşările sinoviale din patologia lombară.

Ecografia articulară este o metodă de explorare rapidă şi neinvazivă care:

► poate aprecia grosimea sinovialei
► prezenţa şi natura conţinutului articular
► existenţa bursitei şi a leziunilor cartilagiului articular
► poate monitoriza activitatea şi evoluţia bolii sub terapie

Ecografia Doppler color evidențiază gradul hipertrofiei sinoviale, aspectul vascularizaţiei, grosimea cartilajului şi prezenţa eroziunilor.

Scintigrafia osoasă este o metodă foarte sensibilă care permite studiul scheletului în ansamblu și care poate exclude precoce focarele infecţioase de tipul osteomielitei.

Absorbţiometria fotonică constituie o metodă ultramodernă în depistarea leziunilor osoase inflamatorii, secundare corticoterapiei sau carenţiale.

Osteodensitometria DEXA poate preciza aspecte de tip osteopenie, osteoporoză.

Termografia este o metodă de investigație de tip screening care permite măsurarea parametrilor termici ai articulaţiilor, cu valoare informativă asupra localizării și eventual a intensității procesului inflamator.

Complicații. Evoluție. Prognostic

1. Forma sistemică

- 50% cazuri prezintă remisiuni fără recurenţe;
- 50% vor avea o evoluţie poliarticulară, din care: 33% cu artrită distructivă severă şi anomalii de creştere localizate sau generalizate;
- 4% din bolnavi decedează prin complicaţii: infecţioase, sindrom de activare macrofagic (sângerari cutaneo-mucoase, pancitopenie, elemente biologice de insuficienţă hepatică, tulburări de coagulare, CID, encefalopatie) amiloidoză secundară;
- Retardul creşterii este o complicaţie frecventă a formei sistemice (prin malnutriţie cronică, factori inflamatori, leziuni osteo-articulare şi folosirea intempestivă a corticoterapiei); retard pubertar;

2. Forma oligoarticulară

- 70% din bolnavi rămân o perioadă de până la 15 ani cu aceeaşi formă de boală;
- la vârsta de adult peste 50% vor dezvolta o formă poliarticulară din care 15% pot avea o implicare articulară severă
- tulburări de creştere localizate cu modificări secundare ale posturii (scolioză);

Uveita reprezintă o cauză majoră de morbiditate astfel că: 50% pierd acuitatea vizuală; 25% vor prezenta cataractă sau glaucom; 10% vor fi afectați de cecitate în decurs de 10 ani.

3. Forma poliarticulară

Evoluția și prognosticul funcţional pe termen lung în forma seronegativă este mai bună decât în forma seropozitivă care determină în 50% cazuri dizabilitate cu handicap locomotor sever. Factorii prognostici pentru invaliditate sunt: vârsta mică la debut; sexul feminin; FR pozitiv persistent; Ac anti CCP +; eroziuni precoce ale cartilajului articular.

Diagnosticul diferențial va fi evocat pe subtipuri de boală:

1. Pentru forma sistemică se impune cu alte cauze de sindrom febril prelungit: infecţii bacteriene, virale, boala Kawasaki, leucemie, neuroblastom, boala Behçet, purpură reumatoidă, periarterită nodoasă, boli inflamatorii intestinale (boală Crohn), RAA.

2. Forma oligoarticulară va fi diferențiată de:

Artritele infecţioase (bacteriene, fungice, parazitare, virale) sau post-infecţioase (RAA, artrite reactive); artrite din neoplazii sau boli hematologice (hemopatii maligne, metastaze osoase

ale tumorilor solide, deficite imunitare, coagulopatii, hemoglobinopatii); colagenoze, vasculite, sindrom Sjögren, sarcoidoza, osteocondrite; alte subtipuri de AJI.

3. AJI poliarticulară va fi confirmată după excluderea spondiloartropatiei seronegative, artrita psoriazică, artritele din bolile inflamatorii intestinale, LES, poliartrita corelată cu infecţii, boala Lyme, artrita reactivă, sarcoidoza, mucopolizaharidoze.

Tratament

A. Măsuri igieno-dietetice

Repausul la pat este necesar numai pentru bolnavii cu forme active de boală. În restul situațiilor este indicată mobilizarea activă cât mai susținută și precoce pentru menținerea unei funcționalități musculare și articulare cât mai apropiată de normalitate. Se va avea în vedere asigurarea unei dezvoltări staturo-ponderale și hormonale prin asigurarea unui optim caloric, de vitamine, suplimente de calciu și antioxidanți (omega 3) coraborat cu vârsta copilului.

B. Tratament farmacologic

Tratamentul medicamentos patogenic actual este un tratament agresiv încă de la diagnostic, de multe ori de asociere decât monoterapie pentru a preveni degradarea articulară precoce cu instalarea invalidității prin handicap locomotor. Tratamentul cuprinde următoarele clase de medicamente:

1. Antiinflamatoarele non-steroidiene controlează inflamaţia şi durerea în decurs de 8-12 săptămâni în 70% din cazuri.În prezent sunt utilizabile și la copil două clase de AINS.

a) AINS – clasice (neselective): Ibuprofen (20- 30 mg/kg/zi); Diclofenac (2-3 mg/kg/zi); Naproxen (10- 20 mg/kg/zi), Indometacin; Ketoprofen (0,5-1 mg/kg/zi). Aspirina nu se mai utilizează la copil. Deoarece reacțiile adverse principale ale AINS clasice sunt în relație mai ales cu afectarea digestivă (gastrită, sângerare) dar și hepatotoxicitate, alergie, anamneza acestor bolnavi privitor la boli digestive preexistente ca și endoscopia anterioară inițierii tratamentului sunt importante.

b) AINS – selective COX2 (enzimă asociată cu inflamația și durerea): Meloxicam (0,15-0,3 mg/kg/zi), Coxtral (100 mg x 2/zi), Celebrex, Etoricoxib (copil > 16 ani)

2. Medicamente antireumatice modificatoare de boală (remisive): pentru că 2/3 din copiii cu artrită nu răspund la AINS, se recomandă medicamente care modifică boala sau remisive (de a II-a intenție).

Formele de AJI cu evoluţie potenţial distructivă vor beneficia precoce de această clasă de medicamente:

- Sulfasalazină: 50-60 mg/kg/zi
- Metotrexat (p.o.: i.m., s.c., i.v.) 10-25 mg/m^2/săptămână (0,6 mg/kg/zi/săptămână) cel puţin 3 luni
- Dacă nu se obține un răspuns satisfăcător se va asocia un agent biologic.

3. Agenți biologici: medicamente care acționează specific fie pe citokinele implicate în patogenia AJI sau prin supresia LT/LB:

- agenți anti-TNF alfa: Etanercept (Enbrel); Infliximab (Remicade); Adalimumab (Humira)
- anti-IL1: Anakinra (Kineret) nu se utilizează sub vârsta de 18 ani;
- anti-IL6: Tocilizumab; RoActemra;

- Abatacept (Orencia) - stopează generarea semnalului costimulator pentru activarea LT
- Rituximab (Mabthera) - Ac anti LB - CD20

4. Corticoterapia *pe cale generală* este limitativ utilizată în tratamentul AJI, ea fiind mai ales o **variantă de "switch" spre altă opțiune terapeutică.** Se preferă în prezent Metil-prednisolon în bolusuri de 30 mg/kg/zi vs. Prednison în administrare orală datorită efectelor secundare mai atenuate. Corticoterapia pe cale generală şi-a demonstrat eficacitatea în boala Still, formele grave poliarticulare și formele oligoarticulare ANA+ cu afectare oculară și non respondere la tratamentul local ocular.

Corticoterapia locală este folosită fie la nivelul articular, fie la nivelul ochilor. Terapia intra-articulară (triamcinolone; hidrocortizon acetat; prednisolon) a modificat prognosticul formelor oligoarticulare prin reducerea durerii şi inflamaţiei, cu reacţii adverse minime.

5. Analgezice

Acetaminofenul (Paracetamolul) nu este AINS, reduce durerea şi febra fără a produce efecte secundare gastrointestinale. Alte analgezice utilizabile în funcție de severitatea durerii și responsivitatea la tratament: codeina asociată sau nu cu paracetamol; derivați opioizi (Tramadol).

C. Terapia complementară non-farmacologică

1. Kinetoterapia completată cu masaj sunt metode utile în toate formele AJI; ortezele sau atelele sunt benefice în anumite situații deoarece menţin articulaţiile în poziţie corectă şi îndepărtează durerea.

3. Activități recreative și încurajarea mișcării fizice.

2. Stimularea neuro-electrică transcutanată (TENS) realizează controlul "porţii de impulsuri" dureroase spre SNC și reduce durerea prin creşterea nivelului seric şi în LCR de ACTH şi β-endorfine.

3. Biostimulare laser (intravenoasă sau pe un anumit traseu nervos).

4. Tehnici chirurgicale.

IX.3. VASCULITE

Șef lucrări Dr. Alina Murgu

Vasculitele reunesc un grup heterogen de afecţiuni al căror numitor comun este reprezentat de procesul inflamator imun localizat la nivelul peretelui vascular. Polimorfismul clinic al vasculitelor este determinat de localizarea procesului inflamator, astfel încât evoluţia lor poate fi acută (fulminantă) cu risc vital sau cronică, cu perioade de remisiune sau recădere.

Clasificare

1. Vasculite primare-etiologie neprecizată

2. Vasculite secundare cu expresie în cadrul unei boli de bază sau a unui context etiologic precizat (infecțioase, parazitare, imune, malignități, postmedicamentos,postvaccinal, transplant etc.)

Clasificarea EULAR/PReS, 2006 (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) a vasculitelor copilului:

I. vasculitele vaselor mari
- Arterita Takayasu

II. vasculitele vaselor cu calibru mediu
- Poliarterita nodoasă a copilului
- Poliarterita cutanată
- Boala Kawasaki

III. vasculitele vaselor cu calibru mic

A. Granulomatoase:
- Granulomatoza Wegener
- Sindromul Churg – Straus

B. Non-granulomatoase:
- Poliangeita microscopică
- Purpura Henoch – Schönlein
- Vasculite cutanate leucocitoclastice izolate
- Vasculita urticariană hipocomplementemică

IV. Alte vasculite
- Boala Behcet
- Vasculite secundare infectiilor (include HVB asociată cu poliarterita nodoasă)
- Vasculite asociate cu boli de ţesut conjunctiv
- Vasculite izolate ale SNC
- Syndrom Cogan
- Vasculite neclasificate

Incidenţa vasculitelor primare: 0,7–5 cazuri /100.000/ an

Vârsta copilăriei este dominată de: Purpura Henoch – Schönlein, boala Kawasaki, vasculitele de hipersensibilizare, boala Behçet.

PURPURA HENOCH SCHONLEIN (PHS)

Este definită ca o vasculită leucocitoclazică caracterizată histologic printr-o angeită a vaselor mici indusă prin mecanism imun Ig A mediat, care are manifestări clinice predominant cutanate, articulare și gastrointestinale cu sau fără afectare renală.

Epidemiologie

Incidenţa anuală medie: 20,4 / 100.000 locuitori
- la vârsta 4-6 ani: 70,6 /100.000 (Marea Britanie, 1999)
- SUA: 14 /100.000

În România nu sunt raportări statistice naţionale privind incidenţa bolii. Intervalul de vârstă cel mai afectat este 2-10 ani: 75% din cazuri, din care 50% se înregistrează la copii de 5 ani. Sunt rare cazurile descrise la sugar şi copilul mic, precum şi după vârsta de 20 de ani. Există o usoară predominanță a fetelor vs. băieți: 1,5-2:1 iar rasa albă pare a fi afectată mai frecvent decât rasa neagră. S-a observat o incidenţă sezonieră mai crescută a bolii în anotimpurile de primăvară şi toamnă.

Etiopatogenie

Etiologia bolii rămâne încă neprecizată desi studiile raportează o multitudine de factori triggeri cu rol posibil în declanșarea acestui tip de vasculită. Totuși cel mai frecvent implicate (30-50%) rămân infecțiile respiratorii bacteriene care preced de multe ori debutul.

Agenţi infecţioşi bacterieni: Streptococul-β hemolitic A, *Mycoplasma pneumoniae*, Staphylococcus spp. Salmonella spp., Yersinia spp., Shygella, Legionella spp., *Helicobacter pylori*, Campylobacter, *Haemophilus influenzae* şi *parainfluenzae*;

Agenţi infecţioşi virali: virusul rubeolei, rujeolei, varicelo-zosterian, adenovirus, parvovirus (B19), virusul Ebstein-Barr, virusurile herpetice, virusul hepatitei B, C, HIV;

Agenţi parazitari: toxocara canis;

Vaccinări: antipneumococică, antimeningocică, antidifterică, antirujeolică, antivariceloasă, antitifică şi paratifică, anti febră galbenă, antiholerică, antipoliomielitică;

Medicamente: aspirina, penicilina, ampicilina, eritromicina, chinina, chinidina;

Înţepături de insecte;

Expunere la frig.

Mecanismele principale declanşatoare a bolii constau în depozitarea la nivel vascular de CIC și activarea locală a complementului pe cale alternă (72% din pacienţii cu afectare cutanată au CIC conţinând IgA, iar la cei cu nefropatie acestea conţin şi IgA şi IgG). Concomitent cu aceste evenimente imune, activarea endotelială şi leucocitară, mediată de moleculele de adeziune determină eliberarea de mediatori ai inflamaţiei: prostaglandine, interleukine (IL-1, IL-6), TNF-α, TGF-β (transforming growth factor-β), endoteline (ET1) cu actiune necrozantă asupra endoteliului vascular.

Tablou clinic

PHS se caracterizează clasic prin triada clinic: afectare cutanată, digestivă şi articulară la care se poate asocia variabil şi atingerea renală.

Debutul bolii poate fi cu febră, alterarea stării generale, dureri abdominale, greţuri, vărsături, artralgii, edeme ale feţei şi ale mâinilor apărute după o infecţie a căilor aeriene superioare în 20-30% cazuri, vaccinare, consumul anumitor alimente/medicamente.

Perioada de stare

1. Manifestări cutanate - purpură palpabilă la nivelul extremităților inferioare si a feselor cu aspect variabil (peteşii, echimoze, uneori purpură necrotică sau ulceraţii +/- edem subcutanat).

2. Afectare articulară - poate preceda cu 1-2 zile apariţia manifestărilor cutanate (simple artralgii până la artrite, mai ales la nivelul articulaţiilor mari, cu remisiune spontană în evolutie).

3. Manifestări digestive - dureri abdominale de diverse grade, uneori chiar cu aspect de abdomen acut chirurgical implicând diferenţiere cu peritonita, invaginaţia intestinală mai ales în forma cu debut abdominal (forma Henoch); vărsături, hemoragie digestivă superioară;

4. Manifestari renale - leziunile glomerulare renale apar la 1/3 din cazuri încă de la primul puseu ca hematurie microscopică +/- proteinurie, sindrom nefritic, sindrom nefrotic, HTA, insuficienţă renală.

Alte manifestări - orhită**,** suferinţa SNC pînă la comă, hemoragie subarahnoidiană, sdr. Guillan-Bare, hemoragii subconjunctivale, pulmonare, epistaxis recidivant.

Forme clinice PHS

1. forma clasică
2. purpura Schönlein - caracter izolat al manifestărilor articulare;
3. purpura Henoch (Chevalier) - asocierea la simptomatologia purpurică cutanată a manifestărilor digestive, manifestarea articulară şi cea renală fiind absentă;
4. purpura Seidlmeyer (edemul acut hemoragic în cocardă al sugarului) caracterizează copilul < 2 ani la care tabloul clinic poate fi dominat de: febră, edem la nivelul tarsului, carpului şi al scalpului asociat leziunilor maculo-papulo hemoragice « în cocardă » periorbitare, pe faţă, pavilion auricular, extremităţi.
5. purpura necrotică (Sheldon) se individualizează pe baza leziunilor purpurice cu caracter necrotic şi cicatricial survenite post sau intrainfecţios;

Investigații

Nu există pentru purpura Henoch-Schönlein markeri de laborator specifici pentru diagnosticul pozitiv. Sindromul inflamator poate fi prezent cu valori modeste. Anemia hipo/normocromă regenerativă este consecinţa pierderilor sanguine digestive şi/sau renale. Testele imunologice nespecifice în aproximativ 50 % cazuri relevă în faza acută a bolii creşteri ale nivelului seric Ig A şi prezenţa de CIC ce conţin Ig A/Ig G. Electroforeza proteinelor serice poate fi modificată atât prin inflamaţie (creşteri ale alpha 2 globulinelor) cât şi prin eventualele complicaţii ale bolii (hiposerinemie secundară pierderilor renale din SN sau prin gastroenteropatie exudativă); elemente biologice de sindrom nefrotic. Ac-ANCA nu sunt prezenţi în mod uzual în acest tip de vasculită, totuşi unele studii recente au demonstrat prezenţa lor în aproximativ 10 % din cazuri mai ales a paternului „p" (anti MPO) asociat atingerii renale (glomerulonefrita crescentică). În aceste situaţii ei pot fi consideraţi markeri de severitate şi prognostic nefavorabil, constatându-se că aceşti bolnavi sunt, în general, non-complianţi terapeutic.

Teste care urmăresc disfuncţia de organ

1) **Digestiv:** obiectivarea HO în scaun. HDS - impune efectuarea endoscopiei şi/sau colonoscopiei cu rol diagnostic şi terapeutic.

2) **Renal:** teste sugestive pentru disfuncţia renală: dozarea ureei, creatininei, ionograma serică, ph sanguin, rezerva alcalină, cleareance-ul creatininei, teste urinare: examen sumar urină, proba Addis, urina din 24 ore pentru cuantificarea diurezei, densităţii urinare, proteinuriei, creatininei. S-a observat că hematuria microscopică tranzitorie se corelează cu o afectare renală minimă.

3**) Teste microbiologice**: vor fi efectuate în vederea obiectivării unui focar infecţios asociat bolii, atunci când tabloul clinic al bolnavului îl sugerează: exudat faringian, copro-/urocultură, culturi din leziunea cutanată suprainfectată etc. Uneori pot fi necesare determinări serologice specifice mai ales pentru agenţii virali (Ac anti-HIV, virusuri hepatitice B şi C, virus Ebstein-Barr, etc). Titrul ASLO poate fi găsit crescut în 30% cazuri.

Explorări imagistice

a) **Ecografia** este utilă în situaţiile cu manifestări gastro-intestinale severe (invaginaţie intestinală) sau orhită acută bilaterală pentru diferenţierea de torsiune sau hemoragie testiculară;

b) **Radiografia pulmonară** poate fi utilă în obiectivarea prezenţei şi extinderii unei hemoragii pulmonare; radiografia abdominală pe gol, completată cu tranzitul baritat facilitează diagnosticul unei obstrucţii / invaginaţii intestinale;

c) **Endoscopia digestivă superioară** poate obiectiva mai ales la nivel gastric dar şi duodenal multiple ulceraţii, mucoasă congestivă şi cu peteşii;

d) **RMN** este utilă în situaţiile cu afectare neurologică severă, evidenţiază leziuni cerebrale ischemice secundare procesului vasculitic.

Examenul histopatologic se va efectua numai în măsura în care completează diagnosticul pozitiv şi orientează tratamentul.

a) Biopsia cutanată recomandată numai în situaţiile non-concludente pentru diagnostic. Pentru un rezultat optim explorarea trebuie să fie completă: microscopie optică (MO), imunfluorescență sau imunohistochimie, microscopie electronică. Microscopia optică la nivelul pielii evidențiază: vasculită leucocitoclastică cu/fără necroză fibrinoidă cu infiltrat perivascular cu PMN. Imunohistochimia sau examinarea în imunfluorescență poate preciza prezența complexelor imune conținând IgA confirmând astfel diagnosticul.

b) Biopsia renală este rar necesară pentru diagnostic, fiind în special utilizată pentru aprecierea tipului şi severităţii GN. Va fi efectuată în următoarele circumstanţe: debut prin sindrom nefrotic sau nefritic; proteinurie majoră persistentă > 1 lună; modificări urinare asociate cu HTA; agravarea retenţiei azotate;

În MO, în cazurile cu afectare renală minimă glomerulii pot apărea normali. La bolnavii cu afectare renală moderată sunt evidente leziuni de proliferare focală şi segmentală, intra şi extracapilară precum şi prezenţa de celule „crescens". În afectarea renală severă leziunile proliferative sunt extinse, difuze (80% din glomeruli) asociate cu infiltrat cu PN şi celule crescentice în majoritatea glomerulilor, posibil atrofie tubulară şi fibroză interstițială.

Diagnosticul pozitiv - criterii (ACR1990):

1. purpură cutanată;
2. debut < 20 ani vârstă;
3. durere abdominală;
4. prezenţa infiltratului inflamator cu PMN în peretele vascular şi /sau perivascular la biopsie.

Diagnosticul este susţinut de prezenţa a ≥ 2 criterii. Grila are o sensibilitate de 87,1% şi o specificitate de 87,7%.

Diagnostic diferențial

1. Purpura cutanată va fi diferențiată de leziuni similare din: purpura trombocitopenică imună, vasculita urticariană (inclusiv postmedicamentoasă), vasculite secundare infecţiei cu virusuri hepatitice B,C; VEB; infecţie HIV; meningococcemie/septicemie; endocardita bacteriană; vasculite secundare unor boli autoimune (LES, sdr. antifosfolipidic primar); sindroame paraneoplazice / neoplazice; leziuni posttraumatice (sindromul „copilului bătut"-Silvermann), alte vasculite primare (granulomatoza Wegener, vasculita hipocomplementemică).

2. Sindromul artritic: AJI

3. Sindromul dureros abdominal: impune mai ales excluderea cauzelor de abdomen acut (medical/chirugical)

4. Manifestările renale: GN poststreptococică şi nefropatia Ig A.

Evoluția naturală a bolii este autolimitată, aproximativ 1 an, cu recăderi şi remisiuni, dar cu vindecare deplină ulterioară, fără sechele în 95-96% cazuri. Recăderile apar în circa 50% din cazuri, cu o medie de 2-3 pusee după debut si succed la un interval aproximativ de 3-4 săptămâni, cu o evoluţie spre ameliorare în 6-8 săptămâni. La copilul mic, intensitatea şi durata acestora este mai scăzută faţă de debut şi faţă de copilul mare. Rar apar recăderi la 1 an după debut, spontan sau favorizate cel mai frecvent de infecţii respiratorii. Morbiditatea prin boală este determinată de afectarea renală severă (IRC), in 1-3% din cazuri. Mortalitatea reprezentând 0,5-2% din cazuri, în faza acută a bolii, este cauzată de complicaţii digestive severe (obstrucţie intestinală) sau renale (nefrită acută +/- HTA/convulsii), iar la distanţă deces prin insuficienţă renală cronică terminală. Complicaţia renală semnează prognosticul bolii. Afectarea renală prezentă de la debut sau în primele 3 luni de evoluţie, ca şi prezenţa constantă a exacerbărilor însoţite de simptome renale reprezintă un indicator de prognostic nefavorabil pentru persistenţa afectării renale ulterioare.

Factori de prognostic nefavorabil: SN la debut; HTA; IRA; Aspect de GN „crescentică" la PBR; Prezenţa complicaţiilor renale de la debut, persistente în evoluţie; Cl creatinină<70 mL/min/1,73 m²sc; Proteinurie (non-selectivă) persistentă.

Tratament

Tratamentul formei fără afectare renală:

- repaus la pat în faza acută, antibiotice numai în cazul în care s-a dovedit infectia de focar;
- AINS sau antalgice;
- în cazul durerilor abdominale colicative se poate administra Prednison 2 mg/kg/zi po., în cură scurtă sau Metilprednisolon-pulsaţii i.v. + inhibitori de pompă protonică (Esomeprazol). CSR nu oferă protecţie asupra nefropatiei.

Afectarea renală sub formă de hematurie microscopică fără afectarea funcţiei renale, nu impune tratament agresiv cu imunosupresoare sau corticoterapie. În aceste situaţii bolnavii vor beneficia individualizat de: antiagregante plachetare (Dipiridamol 3-5 mg/kg/zi); agenţi hipotensivi (dacă se impune, în faza acută de GN).

Nefropatia impune tratament iniţial cu pulsaţii i.v. de Metilprednisolon (mai ales în GN membrano-proliferativă crescentică) urmate de Ciclofosfamidă/Azathioprina sau Ciclosporina A sau Micofenolat de mofetil, 12-18 luni. În aceste cazuri se asociază tratament cu antiagregante plachetare. În formele severe non-responsive elective sunt recomandate doze mari de Ig i.v cu oarecare eficiență.

Transplantul renal este măsura ultimă de rezervă, în caz de IRC care nu răspunde la terapia medicamentoasă, unele studii menţionând totuşi riscul recurenţei nefritei post-transplant.

Tratamentul chirurgical rămâne de elecție în cazurile cu complicaţii digestive severe (perforaţie, invaginaţie, etc.).

BOALA KAWASAKI
(SINDROMUL MUCO-CUTANEO-GANGLIONAR)

Este definită ca o vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic cu predilecţie pentru arterele coronare.

Epidemiologie

Boala Kawasaki afectează cu predilecţie copiii, fiind rar raportată la adult: *Japonia*: -80% din cazuri sunt cu vârste < 5 ani cu un vârf de frecvenţă între 6 – 18 luni, iar incidenta bolii este de 150/100.000 cazuri din care 90/100.000 cazuri cu vârsta < 5 ani, *SUA:* -incidenţa se situează înaintea RAA astfel 85% din copii sunt cu vârste < 5 ani cu un varf de frecvenţă la 2-3 ani, mai ales la rasa asiatică (44 cazuri/100.000 copii) şi la negri decât la albi (10 cazuri/100.000 copii albi), *Franţa*: 200 cazuri/an, *Germania:* 2/100.000 cazuri.

Există o predominanţă uşoară a sexului masculin astfel că sex ratio este de 1,5/1 în Japonia; 1,8/1 în SUA.

Etiopatogenie

Etiologia bolii Kawasaki, rămane încă neprecizată. Potențialii trigeri pot declanșa boala prin interacțiune cu predispoziția genetică individuală, afecțiunea fiind obiectivată intrafamilial și la gemeni. Cei mai frecvenți trigeri evocați în studii sunt: rickettsii, virusuri (HIV, Ebstein-Barr, Herpes virusul 6, Parvovirusul B19), treponema, acarieni, bacterii (propionibacterium acnes, streptococul sau stafilococul producator de endotoxine) Coxiella burnetii (93% cazuri).

Mecanismul patogenic este centrat pe răspunsul deturnat, ”aberant” al LT în a recunoaște autoantigenele, posibil după unele teorii, cauzat de implicarea stafilococului sau streptococului producător de toxina superantigenică, care realizează o stimulare policlonală a unei regiuni a receptorului limfocitului T (TCR – Vβ2 si TCR - Vβ8). Astfel este stimulată producția de citokine și factori proinflamatori (IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ, creşterea nivelelor serice ale receptorilor solubili ai IL-2), anticorpi anticelulă endotelială (AECA) care în ansamblu produc leziuni distructive ale endoteliului vascular.

Anatomie patologică

Leziunea constă în arterită sistemică severă, extensivă şi progresivă, caracterizată prin necroză fibrinoidă şi infiltrat cu polinucleare periarterial, afectând arterele de mărime medie/mică (coronare, subclaviculare, carotide, iliace) După câteva săptămâni-luni, inflamaţia activă este înlocuită de un proces de fibroză progresivă. Stenoza progresivă coronariană este rezultatul remodelării vasculare exprimată prin proliferare intimală şi neoangiogeneză. Infiltratul inflamator poate cuprinde toate structurile inimii, inclusiv valvele; în arterele coronare inflamaţia interesează zona perivasculară, intima şi vasa vasorum, producând tromboze şi infarct miocardic; în nervii periferici şi cranieni, muşchi, ganglioni limfatici se produc focare de necroză şi microtrombi în vasele mici.

Tablou clinic

- faza acută: primele 14 zile in care diagnosticul trebuie măcar evocat;

- faza subacută;
- faza de convalescenţă;

Faza I (acută)

1. Febră (38-40°C), prezentă in 100% cazuri, neinfluenţată de antibiotice şi/sau antipiretice

2. Conjunctivita – apare în 90-100% cazuri, de obicei este non-supurativă si bilaterală cu afectarea conjunctivei bulbare, debutează în prima săptămână şi poate evolua timp de aproximativ 2 săptămâni fără tratament sau dispare imediat post tratament cu Ig (iv**).**

3. Atingerile mucoase survin precoce în 90% cazuri şi cu o oarecare cronologie:
- angina prezentă în 57% cazuri, uneori cu aspect pultaceu, apare cam în a 3–a zi de la debut;
- cheilita sub formă de buze roşii, fisurate survine de obicei în a 4-5-a zi de boală, regăsindu-se în 93% din cazuri;
- limba zmeurie, depapilată este un semn clinic valoros, regăsit în 50% cazuri, cu debut după a 6-a zi de boală;
- stomatita, apare rar şi în cazuri foarte severe.

4. Manifestările cutanate apar în 80% cazuri şi sunt cu expresie variată: prioritar survin la nivelul extremităţilor, dar posibil şi la nivelul trunchiului.

La nivelul extremităţilor (palme/plante) se exprimă fie ca un eritem omogen non-pruriginos, fie ca un eritem urticarian (pe faţa dorsală a extremităţilor). Edemul palmoplantar este rar si se poate asocia din a 7 a zi de la debut.

5. Adenopatia laterocervicală – nu este un semn clinic frecvent; de obicei este unilaterală şi voluminoasă (>1,5 cm), fermă, fără tendinţă supurativă, cu evoluţie autolimitată (câteva zile). Ectaziile coronariene, trombocitoza debutează în grade variabile în acest interval.

Faza II subacută

Durata de 2-4 săptămâni, dispare febra, adenopatia, erupţia (apare descuamare periungheală, a palmelor şi plantelor), în schimb se agravează artrita şi disfuncţia miocardică produsă de dilataţiile anevrismale coronariene (risc de tromboză şi infarct miocardic).

Faza III de convalescență (6 săptămâni - luni)

Se ameliorează treptat starea generală, menţinându-se discretă descuamare a tegumentului. Complicaţiile cardio-vasculare devin dominante (anevrisme, dilataţii, stenoze segmentare, ocluzii, fibroză miocardică). Tardiv pot să apară şanţuri transversale la nivelul unghiilor.

Investigații Biologice

Modificările biologice identificate sunt nespecifice bolii şi atestă patogenia imună a acesteia: anemie, leucocitoză, (neutropenia precoce reprezintă un semn de gravitate), trombocitoză, creşteri ale VSH (>50 mm/1h), CRP (> 70% cazuri), alterarea probelor hepatice (5% cazuri), hipergamaglobulinemie cu cresteri ale IgG, IgM, IgE şi CIC; posibil leucociturie/hematurie cu uroculturi negative (1/3 cazuri); AAN si factor reumatoid obișnuit sunt absenţi; ANCA și AECA pot fi prezenţi; Pleiocitoza din LCR cu creşterea numărului de limfocite marchează meningita aseptică.

Investigații paraclinice și imagistice

- **EKG** evocă disfuncţia ventriculară (QT prelungit, supra/subdenivelare ST, microvoltaj), aritmii (TPSV, bloc AV de diverse grade, fibrilaţie atrială), ischemie (70%).
- **Angiografia coronariană** utilizată la copil mai ales preoperator, dar mai ales **ecografia coronariană** evidenţiază prezenţa anevrismelor (> 60% cazuri). **Ecocardiografia Doppler** seriată este utilă în monitorizarea leziunilor cardiace.
- **Scintigrafia coronariană** cu tehneţiu radioactiv (^{99m}Tc) poate obiectiva leziuni de ischemie miocardică la testul de efort.
- **Angio-CT sau RMN vascular** poate aprecia cu o sensibilitate de 100% stenozele şi calcificările coronariene.

Diagnostic pozitiv (ACR, 1990)

1. febră > 5 zile
2. conjunctivită bilaterală
3. adenopatie cervicală (≥ 1,5 cm), în general unilaterală
4. exantem polimorf
5. enantem (modificări ale buzelor şi la nivelul cavităţii bucale)
6. modificări tegumentare la nivelul extremităţilor în faza acută (edem/eritem) şi descuamare, în faza subacută, de convalescenţă.

Pentru diagnostic sunt necesare 5 din 6 criterii sau 4 şi evidenţierea anevrismelor la 2 ecocardiografii succesive.

Diagnostic diferențial

1. Boli infecto-contagioase evocate prin atingerea adeno-cutaneo-mucoasă: ex. **scarlatina (**exsudat faringian pozitiv pentru SBHA, ASLO pozitiv, răspuns favorabil la antibiotice); **Eritemul polimorf** care prezintă leziuni cutanate în „cocardă" şi atingeri ale mucoasei bucale (eroziuni policiclice fibrino-leucocitare). **Exantemul viral**: rujeola, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia (coprocultură), leptospiroza (serologie specifică), infecția virală cu Ebstein-Barr, adeno- sau entero-virus.

2. În cazul afectării multisistemice grave, febrile este necesară excluderea **șocului toxic stafilococic (sdr. Steven-Johnson)** care afectează cu precădere adolescentul; clinic are atingere multiviscerală, iar diagnosticul este confirmat prin izolarea germenului.

3. **Exantem postmedicamentos** – „Kawasaki-like" (ex: tratament cu Carbamazepină).

4. Alte vasculite: PAN a sugarului şi copilului, deşi rară afectează ca şi boala Kawasaki mai ales în formele severe, arterele coronare, încât cele doua entităţi sunt superpozabile clinic şi histologic.

5. Adenopatia cervicală bacteriană

6. Boala Still

Complicații

Cele mai frecvente complicaţii cardiace care cresc rata mortalităţii în ordinea incidenţei sunt: infarctul miocardic (82%), ruptura anevrismală cu hemopericard (8%), miocardita (7%) responsabilă de insuficienţă ventriculară, altele (3%): pericardită, endocardită (rar), insuficienţă cardiacă congestivă, aritmii.

Alte complicaţii extracardiace posibile, dar mai rare sunt: meningita aseptică, artrita, disfuncţia hepatică moderată, hidropsul vezicular, diareea, pneumonia, eritemul şi induraţia cicatricei BCG, otita medie.

Markerii de gravitate unanim acceptaţi şi în acelaşi timp de risc pentru dezvoltarea anevrismelor coronariene sunt: vârsta < 1 an, sexul masculin, febră ± erupţie persistentă, sindrom inflamator (VSH) intens şi persistent asociat cu trombocitoză: aritmia, cardiomegalia, anomalii EKG.

Evoluție și prognostic

Fără tratament boala evoluează autolimitat, aproximativ 8 săptămâni; cu terapie remisiunea se produce în 48-72 ore cu dispariţia febrei, iar leziunile cutaneo-mucoase, adenita, conjunctivita se remit în 2-3 săptămâni. Recurenţa bolii este foarte rară (5% cazuri). Prognosticul îndepărtat depinde de afectarea cardiacă. Infarctul de miocard şi decesul poate apare în ani (adult) după boală încât este necesară multă precauţie în afirmarea vindecării sechelelor coronariene.

Tratament

1. Administrarea precoce a imunoglobulinelor (iv) au redus frecvenţa şi severitatea leziunilor anevrismale coronariene prin efect antiinflamator general, creşterea nivelului de activitate a LT supresor, modularea producţiei de citokine, neutralizarea super Ag bacteriene sau a altor agenţi etiologici, scăderea sintezei Ac. Doza: 0,4 g/kg/zi, 5 zile consecutiv sau 2 g/kg doză unică (PIV continuă 10 ore) în faza acută a bolii.

2. Acidul acetilsalicilic – rămâne în continuare o opțiune terapeutică datorită acțiunii sale antiinflamatoare și antitrombotice, dar cu oarecare limitări în administrarea sa legate de efectele secundare sau complicații postmedicamentoase. Riscul de sindrom Reye există chiar şi la doze mici (antiagregante) mai ales la copii cu infecție acută tip varicelă/virus influenza. Monitorizarea salicilemiei este obligatorie.

Administrarea dozelor de atac de acid acetilsalicilic (100mg/kg/zi) se face până la normalizarea VSH şi nr TR. În faza subacută, dozele se scad progresiv până la 3-5 mg/kg/zi în administrare continuă, în situaţiile în care s-a demonstrat prezenţa leziunii anevrismale coronariene.

3. Corticosteroizii în tratamentul bolii Kawasaki rămân controversaţi deşi din ce în ce mai multe studii pledează pentru beneficiul acestora în faza acută a bolii, mai ales la unii bolnavi care ar întruni criterii de ”non-responderi” la terapia primară „clasică” de asociere: Ig (iv) + acid acetilsalicilic sau în situaţiile cu complicaţii viscerale persistente („rescue therapy”) - pulsaţii cu metil-prednisolon.

Alte mijloace terapeutice

În cazul unei tromboze patente/latente - **asocierea trombolitice**lor (urokinaza, streptokinaza - 1000-4000 u/kg, 10-30 min. i.v.) cu heparina (iv).

Angioplastia coronariană percutană şi pontajul aorto-coronarian (by-pass) vor fi abordate individualizat când s-au obiectivat angiografic stenoze strânse în special pe artera coronară principală sau stenoze progresive pe > 2 artere coronare.

Plasmafereza – este raportată cu rezultate bune, dar pe loturi mici, mai ales la bolnavii non responderi la Ig (iv).

Ulinastatina – este o glicoproteină inhibitoare a elastazei sintetizate de PMN la fel de eficace ca şi prostaglandina H2 sintetaza. A fost asociată în Japonia la pacienţii refractari la tratamentul cu Ig (iv), dar nu există în prezent suficientă experienţă în administrarea ei.

Transplantul cardiac rămâne soluţia finală pentru procentul mic de bolnavi ce nu pot fi revascularizaţi datorită stenozei strânse distale coronariene sau anevrismelor asociate cu disfuncţie miocardică severă ireversibilă.

IX.4. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Șef lucrări Dr. Alina Murgu
Asist. Univ. Dr. Irina Crișcov

Definiție

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie cronică, autoimună, cu afectare multiorganică și tablou clinico-biologic și imunologic complex, cu evoluție imprevizibilă și potenţial fatală. Boala evoluează în pusee succesive, cu perioade de remisiune și de acutizare, fiind mai severă la copil vs adult prin potenţialul crescut de afectare renală severă.

Epidemiologie

În Europa sunt 500.000 de persoane cu LES, din care 9000 în România. Unele studii apreciază o incidenţă de 1-10/100.000/an şi o prevalenţă de 20-200/100.000/an, acestea fiind mai mari la hispanici, persoane de culoare, nord americani şi la populaţia din Asia S şi SE.

Lupusul pediatric reprezintă aproximativ 1/5 din numărul de cazuri, aproape 20% din cazuri debutând sub vârsta de 19 ani în favoarea sexului feminin.

Etiologie

a) **factori genetici** - implicarea componentei genetice este sugerată de observarea ratei crescute a concordanţei între gemenii monozigoţi (24-69%) comparativ cu gemenii dizigoţi (1-5%). De asemenea, studiile intrafamiliale au arătat că prevalenţa LES este de 10 ori mai mare la o rudă de gradul I decât în populaţia generală, iar bolnavii cu LES au rude de gradul I cu alte boli autoimune: Tiroidită autoimună, Artrită juvenilă idiopatică, Sclerodermie.

Anumite haplotipuri ale HLA (DR2, DR3, DQ6) constituie cel mai important factor de risc genetic asociat cu LES la populația caucaziană, prezența acestora asociindu-se cu un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta boala.

b) **factori hormonali** - hormonii sexuali, în special estrogenul, progesteronul și prolactina-au efecte directe pe celulele imune, influențând proliferarea și activarea lor, eliberarea anumitor citokine, apoptoza celulară. S-a demonstrat o incidență mai mare a bolii la femeile de vârstă fertilă, precum și un risc mai mare de a dezvolta LES la pacientele cu menarhă precoce sau la cele care utilizează contraceptive orale sau urmează terapii hormonale cu hormoni gonadali .

c) factori de mediu - infecţiile pot acţiona tip triggeri prin modularea raspunsului imun adaptativ sau înnăscut. Expunerea la virusuri (VEB, CMV), în special la cele din familia herpes-

virus, pot duce la activarea imună policlonală, mimetism molecular şi în final la apariţia bolii. Alţi triggeri din mediu sunt: radiaţiile ultraviolete B, fumatul, vopseaua de păr, medicamentele (Enalapril, Carbamazepina, D-Penicillamina, Sulfasalazina, anti-TNF etc).

Imunopatogenie

Patogenia bolii lupice este complexă, implică aproape orice componentă a sistemului imun şi culminează cu formarea de Ac. Celulele T au rol major, reglator şi efector, capacitate crescută de a adera şi migra în ţesuturile inflamate, conducând la afectarea organelor. Celulele T stimulează proliferarea celulelor B şi sunt necesare pentru secreţia de anticorpi din clasa IgG de mare afinitate, prin intermediul limfocitelor T helper. Celulele Treg care suprimă celulele T şi B sunt deficitare în LES .

Dereglarea apoptozei asociată clearance-ul deficitar al detritusurilor celulare conduce la creşterea expunerii auto-Ag şi scăderea toleranţei. Corpii apoptotici rămaşi trec printr-un proces secundar de necroză ce duce la eliberarea a şi mai mult material nuclear. Prezenţa hiperactivităţii şi hiper-răspunsului celulelor B şi T precum şi expunerea prelungită la Ag nucleare duc la formarea de auto-Ac împotriva structurilor nucleare.

Complexele imune circulante sunt de asemenea o marcă imunopatogenică în LES şi se pot depozita/forma la nivelul tegumentelor, rinichilor sau creierului, ducând la iniţierea unei reacţii inflamatorii cu afectarea clearance-ului lor. În LES s-au decelat peste 100 de auto-Ag ca fiind ţinte ale procesului autoimun.

Tabel 9.1. Anticorpii patogeni din LES, prevalenţa şi manifestările clinice cu care sunt mai frecvent asociaţi

Anticorpii	Prevalenţă (%)	Manifestări clinice mai frecvente
Ac anti-ADNdc	70-80	afectare renală, tegumentară, boală activă
Ac anti-nucleosomi	60-90	afectare renală, tegumentară
Ac anti proteină ribosomală P		Hepatită autoimună, NL, lupus neuropsihiatric
Ac anti-ribonuculeoproteină		Sclerodermie, boală mixtă de țesut conjunctiv
Ac anti-Ro	30-40	afectare renală, tegumentară, boală cardiacă fetală, Sdr. Sjogren, Lupus neonatal, Lupus cutanat subacut, deficit de C2
Ac anti-La	15-20	afectare cardiacă fetală
Ac anti-Smith	10-30	afectare renală
Ac anti-histone		Lupus indus medicamentos
Ac antifosfolipidici (AcAFL)	20-30	tromboză, pierderea sarcinilor, livedo reticularis, reacţie fals pozitivă pentru sifilis
Ac anti-C1q	40-50	afectare renală

AAN sunt pozitivi în peste 90% din cazuri. Alte afecţiuni asociate cu AAN sunt: afecţiuni autoimune (sclerodermia, dermatomiozita, artrita reumatoidă, sdr. antifosfolipidic, vasculita reumatoidă, fenomenul Raynaud, tiroidita autoimună, hepatita autoimună); afecţiuni nonautoimune (mononucleoza infecţioasă, endocardita bacteriană subacută, tuberculoza, bolile limfoproliferative). AAN se întâlnesc în titru crescut şi la aproximativ 25% din persoanele adulte sănătoase.

Alţi Ac decelaţi în LES sunt: Ac anti ANCAs (IgG), Ac anti-lactoferină (IgG şi IgM), Ac anti-catepsină, Factorul reumatoid (IgM).

Citokinele implicate în LES: balanţa T helper 1/T helper 2**,** factorul de stimulare al LyB, INFα **(**se corelează cu activitatea bolii şi cu manifestările renale, ale SNC și hematologice), IL-6, IL-2, IL-17 (A, B, C, D, F), IL10, IL-12, IL-15, IL-21.

Clasificare:

a. Lupus eritematos sistemic;
b. Lupus discoid (manifestări strict cutanate);
c. Lupus indus medicamentos (Ac anti histone prezenţi);
d. Lupus neonatal.

Tabloul clinic

Vârsta medie de debut a LES la copil este de 12-13 ani, iar durata de timp de la primele simptome până la stabilirea diagnosticului poate varia între 1 lună şi 5 ani.

Manifestările de debut pot fi nespecifice (ducând la erori de diagnostic): febră (70-100% din cazuri, poate fi asociată cu limfadenopatii), fatigabilitate, pierderea în greutate, anorexie. Manifestări rare de debut: trombocitopenia, purpura trombotică trombocitopenică, pericardita, miocardita, pancreatita, alopecia severă, patologii ale nervilor cranieni.

Manifestări în evoluţia bolii lupice:

- manifestări cutanate (85-90% din cazuri) - rash malar "în fluture" (caracteristic pentru LES), fotosensibilitate, rash anular, fenomen Raynaud, leziuni vasculitice (peteşii, purpură palpabilă, urticarie vasculitică, ulceraţii la nivelul degetelor de la mâini şi picioare, gangrene periunghiale, leziuni nodulare, livedo reticularis, eritem periunghial);

- manifestări la nivelul mucoaselor: hiperemia mucoasei orale şi nazale, leziuni peteşiale până la ulceraţii adevărate;

- manifestări la nivelul fanerelor: onicoliză, modificări de troficitate ale firului de păr, alopecie (ușoară, rar totală);

- manifestări articulare și musculare: artrită (poliarticulară, simetrică, fugace, dureroasă, non-erozivă, nondeformantă, poate afecta atât articulaţiile mici cât şi cele mari), artralgii, tenosinovite, noduli reumatoizi, necroză avasculară, artrită septică, osteoporoză, mialgii, miozite, fibromialgii;

- manifestări cardio-pulmonare: pericardită, miocardită, endocardită Libman-Sacks, tulburări de conducere, hipertensiune pulmonară, ateroscleoză, vasculită, pleurezii, pneumonie lupică acută, hemoragii alveolare, boală tromboembolică, *Shrinking lung syndrome;*

- manifestări digestive: leziunile orale, ulceraţiile esofagiene, gingivită, accelerarea procesului de cariere dentară şi infecţii orale (candidoze), enteropatia lupică, pancreatita, vasculita gastrointestinală, peritonita lupică, boala parenchimatoasă hepatică, infecții intestinale, splenomegalie;

- afectarea renală (aproximativ 30%-50% din pacienţi). Clasificarea nefritei lupice (NL) (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2004*) include 6 clase:

- Clasa I - NL cu modificări mezangiale minime (<5%)
- Clasa II - NL cu proliferare mezangială (19-27%)

- Clasa III - NL focală (<50% din glomeruli) (15-24%) (A-leziuni active, A/C-leziuni active şi cronice, C-leziuni cronice)
- Clasa IV - NL difuză (≥ 50% din glomeruli) (40-50%) (difuz segmentală (IV-S), difuz globală (IV-G)-A, A/C, C)
- Clasa V - NP membranoasă (10-20%)
- Clasa VI - NL cu scleroză avansată (≥ 90% din glomeruli, fără activitate reziduală) (<5%).

- manifestări neuropsihiatrice: cefalee, crize convulsive, psihoză, disfuncţii cognitive, depresie, tulburări de somn, boli cerebrovasculare, afectarea sistemului nervos periferic;

- manifestări la nivelul altor organe şi sisteme: afectare oculară (sclerită, episclerită, conjunctivită, uveită, glaucom cu unghi închis, retinopatie, nevrită optică, edem papilar); Sindrom sicca; afectarea glandelor endocrine cu apariţia hipotiroidismului, a bolii Addison sau a diabetului zaharat tip 1; pubertate întârziată, tulburări de creştere.

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecţiune autoimună, multisistemică, caracterizată prin fenomene tromboembolice, morbidităţi legate de sarcină, manifestări hematologice, dermatologice şi neurologice, în prezenţa unui titru crescut al anticorpilor antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic, Ac anti-β2-GP I).

SAFL primar la copil reprezintă ~50% din cazurile totale de SAFL. La un interval în medie de 6,1 ani de la diagnosticarea cu SAFL primar aproximativ 21% din copii dezvoltă LES sau un *Sdr. lupus-like. SAFL secundar la copil* este dificil uneori de diferenţiat de cel primar întrucât LES are multe manifestări care se suprapun. Tratamentul SAFL la copii este o provocare datorită complexităţii sindromului, potenţialelor efecte patogene ale anticorpilor antifosfolipidici şi datorită lipsei trialurilor controlate randomizate la copil.

Tabloul biologic

- ***afectarea hematologică*** (100% din cazuri): leucopenie (>50% din cazuri, limfopenia fiind mai frecventă), anemie cu multiple aspecte (inflamatorie cronică, anemie hemolitică autoimună, feriprivă, pernicioasă, prin afectarea renală, anemia consecutivă utilizării AINS), trombocitopenie (15-45% din cazuri, fie ca o formă uşoară asociată cu SAFL şi cu risc de tromboză, fie ca o trombocitopenie autoimună cu risc de sângerare; în 15% din cazuri trombocitopenia poate fi o manifestare de debut în LES la copil.

- ***alte determinări utile în LES*** sunt:

- hipergamaglobulinemia - comună în bolile autoimune;
- există o prevalenţă mai mare a deficitului izolat de IgA la pacienţii cu LES faţă de populaţia generală;
- VSH - parametru inflamator bun în evaluarea LES şi are de obicei valori foarte mari;
- CRP nu creşte de obicei în LES activ (cu excepţia serozitelor şi artritei);
- ureea şi creatinina serică nu sunt crescute la debut;
- sumarul de urină patologic cu leucocite, hematii, cilindri granuloşi şi proteine poate ridica suspiciunea de NL. La copil există o corelaţie importantă între prezenţa proteinuriei şi asocierea LES.

Criterii de diagnostic - LES (ACR, 1990) – ***cel puțin 4/11 criterii***

1. rash malar;
2. rash lupic discoid;
3. fotosensibilitate;
4. ulceraţii bucale sau nazale;
5. artrită;
6. nefrită;
7. afectare neuro-psihică;
8. serozită;
9. citopenie;
10. imunoserologie pozitivă: Ac anti ADN dc , Ac anti –Sm,-Ro, LEC +
11. Ac anti-nucleari prezenţi

Tratament

I. ***Măsurile igieno-dietetice:*** evitarea expunerii la UV, folosirea cremelor de protecţie solară, suplimentarea cu vitamina D (800 UI/zi) şi calciu (1,5g/zi), evitarea medicamentelor lupogene, a contraceptivelor estrogenice, evitarea sarcinii în perioada activă a bolii; vaccinarea-antipneumococică, anti *Haemophilus influenzae* (Hib); sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate dacă pacientul primeşte corticoterapie; tratamentul prompt al infecţiilor; evaluarea riscurilor cardio-vasculare şi corectarea acestora; psihoterapie.

II. **Tratamentul medicamentos trebuie** adaptat fiecărui pacient în parte.

II.1. Terapia antiinflamatorie

Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) sunt indicate în tratamentul manifestărilor osteomusculare (mialgii, artralgii sau artrită), în caz de manifestări sistemice uşoare, pericardită/pleurezie-forme uşoare.

Antimalaricele (Hidroxiclorochina) sunt prima linie terapeutică la pacienţii cu forme uşoare de LES, alături de AINS. Sunt indicate în manifestări osteomusculare, mucoase şi cutanate, alopecie, protejează împotriva RUV, îmbunătățesc simptome precum sicca, febra şi fatigabilitatea, au rol cardioprotector prin reducerea colesterolului, a riscului de DZ şi de dezvoltare a plăcii de ATS, au proprietăţi antitrombotice. Doza maximă nu trebuie să depăşească 5-6mg/Kgc/zi (maxim 400mg/zi), iar răspunsul apare în 2-3 luni de la iniţierea terapiei.

Corticosteroizii (CS) reprezintă terapia de bază în LES. Întotdeauna trebuie folosită doza minimă de CS. Sunt indicați în apariția semnelor generale, cutanate, serozită, manifestări osteomusculare. Modul lor de utilizare este în cea mai mare parte dictat de experienţa clinicianului; nu există ghiduri care să descrie regimuri ideale. Pentru majoritatea pacienţilor este adecvată doza de 0.25-0.75 mg/kgc/zi, în priză unică. Se utilizează în boala activă/ recădere și pulsterapia iv: Metilprednisolon - 1 g/zi, 3 zile consecutiv, urmat de doze mari de PDN oral, 0.5-1 mg/kgc/zi (max.60 mg/zi).

II.2. Terapia imunosupresivă. Are două indicaţii majore în LES: îmbunătățirea evoluției la pacienţii cu afectare renală severă (Clasa III şi IV) sau afectare neuropsihiatrică şi ca agenţi economisitori ai CS la pacienţii cu boală moderată care sunt corticodependenţi. Efectele secundare sunt însă importante: toxicitate medulară, efecte secundare digestive, creşterea riscului de infecții, alopecie, malignități; **Azathioprina** – 3 mg/kgc/zi; **Ciclofosfamida -** 1-3 mg/kgc/zi, po; iv-pulsaţii cu 500-1000 mg/m^2/lună; **Micophenolatul de mofetil**; **Methotrexat** inhibitor

potent al dihidrofolat reductazei, acţionează prin inhibarea sintezei de ARN şi ADN, 15 mg/m^2/săptămână, maxim 25 mg/săptămână, p.o./s.c., în asociere cu acid folic. **Ciclosporina A; Tacrolimus** prin inhibarea calcineurinei inhibă producerea de citokine şi proliferarea LT.

II.3. Terapia biologică **-** mult mai extinsă în practica adultului, este foarte restrâns utilizată la copilul cu LES.

Terapie anti-celule B: anti-CD-20 (Rituximab).

Terapie anti-citokine: anti-TNFα (Infliximab), anti receptor TNF (Etanercept)

Terapie anti-complement – anti-C5 (Eculizumab)

II.4. Alte terapii utilizate în boala lupică: Ig iv, antioxidanţi, plasmafereza, terapii hormonale, transplantul de măduvă autolog, terapia genică.

Monitorizarea activităţii bolii:

- evaluarea clinică a diverselor organe ce pot fi afectate de boala lupică ;
- monitorizarea de laborator: indicatori ai activităţii bolii - anemia hemolitică, leucopenia, trombocitopenia;
- manifestări renale-hematurie, piurie, cilindri (hematici, leucocitari), proteinurie, clearance creatinină;
- imunologic - determinarea ADNdc, complementul hemolitic total (CH50), C3 şi C4. Literatura sugerează o corelaţie puternică între activitatea bolii şi creşterea titrului de Ac anti-ADNdc şi scăderea fractiilor sistemului complement (C3 şi C4). Cu toate acestea, pacienţii pot avea nivel persistent crescut de Ac anti-ADNdc în absenţa evidenţei activităţii bolii timp de mai multe luni. AAN, Ac anti-Ro, Ac anti-La, Ac anti-Sm, Ac anti-RMP, Ac ACL - nu sunt utili în monitorizarea activităţii bolii.

Indicatorii de activitate ai bolii lupice sunt: *British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG)* şi *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).*

Evoluția și prognosticul

Evoluţia bolii este imprevizibilă, determinată atât de complianţa scăzută la tratament cât şi de afectarea complexă şi complicaţiile atât prin boală (insuficienţă renală terminală, vasculită cerebrală, status convulsivant, complicaţii hemoragice) cât şi prin terapia imunosupresivă ce favorizează apariţia infecţiilor severe şi a unor neoplazii.

Pacienții cu LES au o rată a supraviețuirii mai mare în prezent, ca urmare a unui management mai bun al bolii, a utilizării de noi droguri, a terapiei biologice şi a terapiei adjuvante: antihipertensive, hipolipemiante. Utilizarea dializei şi a transplantului renal a îmbunătățit de asemenea supraviețuirea. Studiile arată că mortalitatea este crescută la copii cu LES şi afectare renală şi neuropsihiatrică.

Factorii de risc asociaţi cu prognostic nefavorabil sunt: statusul socioeconomic precar şi accesul limitat la îngrijirile medicale; afectarea de organ-afectarea renală şi prezenţa unui titru înalt al Ac ADNdc, afectarea neuropsihiatrică, pulmonară; asocierea HTA; trombocitopenia; asocierea SAFL; sexul masculin .

IX.5. DERMATOMIOZITA

Şef lucrări Dr. Alina Murgu
Asist. univ. Dr. Alice Azoicăi

Definiţie

Dermatomiozita face parte din grupul colagenozelor, fiind o boală inflamatorie cronică, multisistemică, o vasculopatie ce afecteaza cu predilecţie tegumentele şi muşchii şi care duce în final la apariţia unui deficit motor progresiv la nivelul muşchilor centurilor, fiind remisivă sub tratament imunosupresiv.

Epidemiologie

Poate apărea la orice vârstă, mai afectat este sexul feminin; vârsta de debut este in medie de 6,7 ani; incidenţa bolii este de 3,2/1 milion copii/an. La vârste mici există riscul de subdiagnosticare, formele clinice fiind mai uşoare şi nespecifice.

Etiologie

Incomplet elucidată, sunt incriminate infecţiile cu Coxsackie B, streptococ beta hemolitic grup A-la persoanele cu susceptibilitate genetică (frecvent HLA DQ 10501).

Patogenie

Patogenia este autoimună favorizată genetic. Implicarea mecanismelor imune celulare şi umorale este susţinută de formarea C3b, C3bNEO, C4b ca urmare a activării fracţiei C3 a complementului de către Ac anticelule endoteliale; activarea C determină eliberarea de citokine şi chemokine cu implicarea VCAM1 şi ICAM1 la nivelul celulelor endoteliale ce duc la intrarea celulelor T activate în spaţiile endomisiale şi perimisiale. Indivizii HLA clasa II DQA1*0501 au o evoluţie cronică a bolii şi se asociază cu modificări ale genei TNF alfa.

***Histopatologie*:** la nivelul vaselor- îngroşarea intimei, infiltrat perivascular cu celule mononucleare; la nivelul muşchilor striaţi- zone de degenerescenţă, edem interstiţial, proliferarea ţesutului conjunctiv; la nivelul pielii- îngroşarea epidermului, edem al dermului.

Manifestări clinice

Debutul bolii este mai frecvent insidios, cu subfebrilitate, astenie, iritabilitate, scădere ponderală, dar poate fi şi fulminant.

1. Afectarea musculară

- există 3 semne caracteristice majore: **mialgii, tumefacţie musculară, oboseală musculară** - ce apar la eforturi mici şi care duc în timp la afectarea musculaturii centurilor, proximal. Copilul nu mai poate alerga, nu urcă scările, nu-şi poate ridica mâinile deasupra capului, iar ridicarea de jos se face prin căţărarea pe propriul corp-semnul Gowers.
- pot fi afectaţi oricare din muşchii striaţi din organism: muşchii extrinseci ai globilor ocular - determină diplopie, muşchii flexori ai cefei - determină imposibilitatea ridicării capului de pe planul patului, muşchii posteriori ai faringelui - disfagie, disfonie, afectarea muşchilor sfincterieni determină incontinenţa sfincteriană; afectarea muşchilor netezi -la nivel gastro-intestinal determină dureri abdominale, hemoragii oculte, diaree; În evoluţie pot apare atrofii

musculare şi retracţii tendinoase. Există cazuri fără afectare musculară exprimată clinic – *dermatomiosytis sine miosytis* - diagnosticul se stabileşte prin biopsie musculară.

2. Afectarea cutanată - este agravată de expunerea la soare.

- eritem violaceu ce alternează cu zone atrofice, apar mai frecvent la nivelul zonelor expuse: periorbitar, rădăcina nasului, gât, zona decolteului, spate, scalp-poate apare alopecie; caracteristică bolii este prezenţa coloritului roşu-violaceu la nivelul pleoapelor superioare şi rash-ul heliotrop; prezenţa edemului subcutanat determină îngroşarea pielii; semnul Gottron (plăci acoperite de scoame psoriaziforme)-apare la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene, interfalangian, coate; telangiectazii periunghiale; mucoasa bucală subţiată, atrofică, cu eroziuni.

3. Afectarea altor aparate şi sisteme:

- simptome generale: febră, scădere ponderală, alterarea stării generale;
- aparat respirator: scăderea capacităţii vitale cu apariţia insuficienţei respiratorii de tip restrictiv;
- aparat cardiac: tulburări de ritm şi de conducere, miocardită, HVS (EKG);
- aparat digestiv: disfagie, încetinirea absorbţiei intestinale, pneumatoză intestinală, hepatosplenomegalie;
- atingere renală: glomerulonefrită mezangioproliferativă;
- afectare oculară de tip retinită, irită;
- suferinţă articulară prin imobilizarea articulaţiilor prin spasmul muscular;
- pierderea elasticităţii cutanate, calcificări subcutanate ce pot determina ulceraţii, infecţii, durere;
- SNC: depresie.

Examene de laborator și investigații paraclinice

Prin inflamaţia musculară cronică apare creşterea enzimelor musculare: TGO, TGP, CPK, LDH, aldolaza; catabolismul muscular crescut determină creşterea creatinei urinare (test sensibil de afectare musculară); VSH poate fi normal/crescut; anemie inflamatorie; limfopenie, creşterea limfocitelor B - CD19 şi scăderea CD8 (creşterea raportului CD4/CD8); hipergamaglobulinemie; AAN prezenţi (în mai mult de 60% din cazuri); Sunt identificabili 8 tipuri de Ac anti ARN sintetaza (enzimă citoplasmatică care catalizează formarea complexului aminoacyl-tRNA): Ac anti Jo-1(anti-histidyl), Ac anti PL-7(anti-threonyl), PL-12(anti-antialanyl), Ac anti EJ(anti-glycyl),Ac antiOJ (anti-isoleucyl),Ac anti KS (anti-asparaginyl), Ac anti ZO (anti-phenylalanyl); Alți auto-Ac: Ac anti p-155/140 (obiectivați la 30% din bolnavi sunt asociați manifestărilor cutanate și evoluției prelungite a bolii cu risc de calcinoză), Ac anti Mi2; se remarcă valoarea normală a complementului; FR pozitiv; identificarea paternului HLA DQA1*0501;

- **EMG** are traseu patologic în peste 90% din cazuri; poate fi de tip miopatic, sau cu potenţiale de acţiune în salve, repetitive, cu frecvenţă înaltă;
- **Histopatologic (Biopsia musculară)** - infiltrat inflamator perivascular, atrofie perifasciculară, necroza fibrelor musculare, focare de regenerare.

Criterii de diagnostic pozitiv (ACR, 1990):

1. Slăbiciune simetrică a musculaturii centurilor şi membrelor, a flexorilor anteriori ai gâtului însoţite sau nu de disfagie şi afectarea musculaturii respiratorii;
2. Modificări dermatologice: rash heliotrop, semnul Gottron;
3. Creşterea enzimelor musculare;
4. Biopsie musculară - miozită, necroză musculară, infiltrat inflamator perivascular;

5. EMG: este caracteristică triada: aspect polifazic scurt al unităţii motorii, fibrilaţii musculare, unde ascuţite pozitive.

Întrunirea a **4-5/5 criterii** asigură certitudinea diagnosticului, **3/5 criterii** - diagnostic probabil, **2/5 criterii** - diagnostic posibil.

Diagnostic diferenţial: manifestările musculare impun diferenţierea de alte miopatii (miastenia gravis, LES, poliomielită, distrofii musculare, trichineloză, toxoplasmoză, gripă).

Complicaţii: pneumonie de aspiraţie, fracturi, insuficienţă cardiacă, infarct intestinal.

Tratamentul are ca obiective ameliorarea calităţii vieţii şi a manifestărilor extramusculare :

1. Corticoterapia: Prednison = 1-2 mg/kgc/zi, maxim 60 mg/zi; obţinerea ameliorării permite scăderea dozei la o doză minimă de întreţinere de 5-15 mg/zi, ce va fi administrată timp de 1-2 ani. Formele severe de boală necesită administrarea pulsaţiilor de Metilprednisolon 30 mg/kgc/zi, maxim 1 g/zi, 3 zile consecutiv, apoi 1 pulsaţie/ săptămână, până la normalizarea markerilor de inflamaţie.

2. Imunosupresia: Metotrexat 15-20 mg/m^2 în asociere cu Acid folic = 1 mg/zi; Ciclofosfamidă = 500 mg/m^2; Azatioprină = 2-3 mg/kgc/zi, 4-6 luni; Ciclosporina A; Mycofenolat mofetil;

3. Alte terapii: plasmafereză, imunoglobuline iv; fizioterapia împiedică instalarea contracturilor musculare; nu se recomandă repausul la pat deoarece favorizează atrofiile. Regimul dietetic este adaptat severităţii disfagiei.

4. Terapii noi: agenti biologici anti TNF-α (Etanercept; Infliximab); Ac monoclonali anti-CD20 (Rituximab); Tacrolimus (scade nivelul IL2).

Evoluţie. Prognostic

Este obişnuită evoluţia cu exacerbări şi remisiuni spontane; 50% din cazuri se vindecă cu tratament adecvat. Fără tratament mortalitatea este de aproximativ 40%, iar cauzele de deces sunt: hemoragii şi perforaţii intestinale, aritmii, miocardită, insuficienţă respiratorie. În 50% din cazurile ce evoluează de mai mult de 2 ani apare calcinoza interstiţială, la nivelul muşchilor şi ţesutului subcutanat obiectivată radiologic. Clinic se caracterizează prin nodozităţi de diferite mărimi, reacţie inflamatorie locală, care în evoluţie pot ulcera spontan. Calcinoza este un semn de evoluţie al bolii şi nu unul de severitate. Elementele de prognostic nefavorabil sunt asocierea cu alte colagenoze dar și tratamentul inițiat tardiv sau inadecvat.

IX.6. IMUNODEFICIENȚE PRIMARE ȘI SECUNDARE

Conf. univ. Dr. Aurica Rugină
Asist. univ. Dr. Ileana Ioniuc

Sistemul imun nu este complet matur la naștere și poate să nu se dezvolte în totalitate până ce copilul nu atinge vârsta școlară. Uneori, chiar dacă acest sistem de apărare este funcțional, un copil, in primii 3-5 ani de viață, poate prezenta până la 5-6 episoade de infecții respiratorii pe an. Imunoglobulinele transmise transplacentar oferă protecție nou născutului și sugarului în primele luni de viață, pe măsură ce protecția pasivă scade, apar simptome clinice legate de anomaliile celulelor B.

Sistemul de apărare al gazdei se dezvolta în scopul protecției individului față de invazia microorganismelor. Componentele sistemului imun sunt:

- Barierele anatomice și fizico-chimice ale tegumentelor și mucoaselor.
- Sistemul imun nespecific sau înnăscut ce cuprinde celulele fagocitare, celulele natural killer (NK), sistemul complement și alți factori plasmatici.
- Sistemul imun specific sau adaptativ ce constă în limfocitele B și T și produsele lor de secreție.

Elementele particulare ale sistemului imun joacă un rol specific în apărarea gazdei și în interacțiunea strânsă cu fiecare alt mijloc de protecție adecvată a gazdei.

Imunodeficiențele (ID) cuprind un grup heterogen de afecțiuni, diferite atât prin expresia imunologică și clinică, cât și prin prisma mecanismelor celulare și moleculare implicate, determinate de defecte ale dezvoltării și/sau funcției sistemului imun.

ID sunt clasificate în:

1. afecțiuni ale imunității adaptative (imunodeficiențe ale limfocitelor B, T sau combinate)
2. afecțiuni ale imunității înnăscute (imunodeficiențe ale fagocitului, celulelor dendritice, complementului - prima linie de apărare împotriva microorganismelor)

Deși manifestările clinice sunt foarte variabile, cele mai multe imunodeficiențe primare se caracterizează printr-o susceptibilitate crescută la infecții, diagnosticul precoce și tratamentul fiind necesare pentru ameliorarea morbidității.

Imunodeficienţele au la bază mai multe mecanisme:

- pot fi rezultatul unor *defecte genetice intrinseci* ale celulelor limfoide, care se manifestă prin erori ale diferitelor trepte de maturare, succedându-se de la *celula stem* pluripotentă, până la celula T matură şi respectiv, până la plasmocit. Deficienţa poate fi datorată lipsei unor enzime esenţiale pentru metabolismul celulei (de exemplu, metabolismul purinelor). Consecinţa este absenţa limfocitelor din organele limfoide şi din circulaţie;

- alteori se produc *deleţii ale genelor* care codifică unele izotipuri de lanţ greu (H). Astfel, apar deficienţele selective ale claselor de imunoglobuline;

- se pot datora *slabei dezvoltări a mediului necesar diferenţierii* şi maturării celulelor limfoide (timus, GALT);

- pot fi rezultatul *perturbării mecanismelor reglatoare* ale celulelor T helper (Th) şi T supresor (Ts), care controlează răspunsul imun mediat celular şi umoral;

- pot surveni ca rezultat al *catabolizării imunoglobulinelor* cu o rată excesivă sau chiar datorită pierderii imunoglobulinelor din sânge şi din secreţii, deşi celulele limfoide şi imunoglobulinele sunt normale sub aspect numeric şi respectiv, cantitativ;

- pot fi determinate de deficite biochimice şi/ sau metabolice (Ex: deficit de adenozindeaminază - ADA) sau deficite de vitamine şi oligoelemente (biotina, vitamina B, Zn)

Circa 50% din imunodeficienţe se datorează sintezei deficitare a anticorpilor, 10% sunt imunodeficienţe celulare, 20% sunt imunodeficienţe combinate, 18% sunt deficienţe ale fagocitelor şi 2% sunt deficienţe ale proteinelor complementului.

Deficitul imun poate fi: *primar,* consecinţa unui deficit congenital al oricărei dintre componentele menţionate mai sus sau *secundar,* ca rezultat direct al unei cauze cunoscute.

Imunodeficienţele secundare (dobândite) apar după infecţii virale (rubeolă, rujeolă, herpesvirus, citomegalovirus, hepatite virale), posttransfuzional, prin deficit nutriţional, postradioterapie şi terapie imunosupresivă, boli renale cronice, care necesită dializă, neoplazii (în special proliferări limfoganglionare), sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA).

În funcţie de gradul de afectare a diverselor elemente, deficitul imun poate fi *parţial,* când interesează doar anumite populaţii celulare, factori umorali sau mediatori solubili sau *total,* caz în care are loc afectarea concomitentă atât a răspunsului imun celular cât şi a celui umoral.

Manifestările clinice patognomonice, care atrag atenţia medicului asupra deficitului imun, pot fi sistematizate în trei tipuri de criterii de diagnostic:

1. *Criterii majore de diagnostic*
   Jeffrey Modell Foundation și American Red Cross au stabilit următoarele 10 semne clinice sugestive pentru diagnosticul IDP:
   - Peste 4 otite/an;
   - Peste 2 sinuzite/an;
   - Peste 2 luni de tratament cu antibiotice cu eficiență redusă;
   - Peste 2 pneumonii/an;
   - Falimentul creșterii;
   - Abcese cutanate sau profunde, recurente;
   - Micoză cutanată/orală persistentă;
   - Necesarul folosirii antibioticelor iv pentru tratarea infecțiilor;
   - Peste 2 infecții centrale, inclusiv meningită;
   - Istoric familial de IDP.
2. *Criterii de diagnostic minore:* erupţii cutanate (eczeme, candidoză), diaree cronică, întârziere în creştere, abcese sau osteomielită recurente, boli autoimune, hepatosplenomegalie.
3. *Criterii care fac posibilă asocierea cu stările de imunodeficienţă,* mai ales congenitală: ataxia, telangiectazia, nanismul dizarmonic, hipoplazia cartilagiilor şi a părului, endocrinopatiile idiopatice, albinismul parţial, trombocitopenia izolată, eczeme cronice, rebele la tratament, tetania.

IMUNODEFICIENȚE PRIMARE (IDP)

IDP sunt anomalii cantitative şi/ sau funcţionale, determinate genetic, ale sistemului imun specific şi nespecific. Agamaglobulinemia Bruton a fost prima IDP descrisă în anul 1952. In prezent sunt identificate peste 130 de noi tulburări ale dezvoltării și funcției sistemului imun de cauză congenitală.

Clasificarea IDP

1. **Anomalii ale imunității specifice:**
    a. **Imunitatea umorală**: agamaglobulinemia legată de X sau autosomal recesivă, hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului, imunodeficiența comună variabilă, deficite ale IgA, IgM, IgE sau IgG, sindromul hiperIgM nelegat de X, deficitul lanțurilor kappa;
    b. **Imunitatea celulară**: sindrom Nezelof, deficitul de purin nucleosid fosforilază, deficit de gama CD3, deficit de epsilon CD3, deficit de ZAP – 70;
    c. **Imunodeficiențe combinate**: imunodeficiențe combinate severe, sindromul Wiskott Aldrich, Ataxia – telangiectazia, sindrom DiGeorge
2. **Anomalii ale imunității nonspecifice:**
    a. **Imunitate umorală**: deficite ale fracțiunilor complementului, deficit de factor I, deficit factor H, deficit factor D, deficit de properdină;
    b. **Imunitatea celulară**: neutropenia congenitală severă, neutropenia ciclică, deficite de adeziune leucocitară, sindrom Chediak Higashi, sindrom Schwachmann, boala granulomatoasă cronică legată de X sau AR, deficit de receptor ITF gama, deficit de mieloperoxidază
    c. **Imunodeficiente combinate;**
    d. **Imunodeficiențe primare asociate cu boli congenitale** – sindrom Down.

După OMS, IDP pot fi clasificate în cinci grupe principale:

a. Deficit imun predominant umoral (LB);
b. Deficit imun predominant celular (LT);
c. Imunodeficienţe combinate LT şi LB;
d. Deficit imun prin lipsa/ alterarea funcţiei fagocitare;
e. Deficit al sistemului complement.

A. DEFICITUL IMUN PREDOMINANT UMORAL (LB): reprezintă aproximativ 50% din totalul IDP și au fost descrise mai multe entităţi:

1. **Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului.** După primele săptămâni de viață nivelul seric al IgG materne descrește, iar din luna a 3- a începe sinteza propriilor anticorpi, inițial IgG, apoi IgM şi IgA. După luna a 4-a se poate instala hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului, dacă sinteza propriilor imunoglobuline este întârziată, acești copii fiind predispuși la infecţii bacteriene, de obicei respiratorii. Pacienții nu necesită, de obicei, terapie substitutivă cu imunoglobuline, decât in cazurile grave, evoluția fiind favorabilă. Producția de anticorpi postvaccinare este prezentă.

2. **Agamaglobulinemia legată de cromosomul X** (XLA, boala Bruton, aplasmocitoza sau boala prin lipsă de anticorpi). Reprezintă prototipul deficienței celulare B pure, fiind descrisă

pentru prima dată de către Bruton, la un băiat de 8 ani, care asocia artrită septică încă de la vârsta de 4 ani și multiple infecții pneumococice (otite medii şi pneumonii).

Incidența bolii este de 1/100.000; sexul masculin este afectat.

Debutul bolii se situează în primii ani de viață, de obicei după luna a 6-a, datorită blocării maturării LB din măduva osoasă, rezultând scăderea acestora la nivel sanguin și țesuturile limfatice, uneori până la valori nedetectabile, și absența amigdalelor palatine. Bolnavii nu pot realiza răspunsuri imune adecvate la vaccinarea diftero-tetanică.

Defectul genetic este reprezentat de o mutaţie sau deleție parțială la nivelul genei X_q 21.3 - X_q22, ce codifică proteintirozinkinaza specifică liniei LB, denumită BtK (Bruton's tyrosine kinase), implicată în toate stadiile de diferenţiere ale LB, blocându-se maturarea limfocitelor de la pro- la pre-limfocit B.

Tabloul clinic este relativ omogen:

- Infecții piogene recurente: otite medii, sinuzite, conjunctivite, pneumonii, piodermite; germenii implicați mai frecvent sunt *Haemophilus Influenzae,* S*treptococcus pneumoniae*, stafilococi, streptococi piogeni; recurența infecțiilor poate determina distrucții anatomice, mai ales la nivel pulmonar: bronșiectazie, boală pulmonară cronică obstructivă; răspunsul la terapia antibiotică este, de obicei, favorabil;
- Artrite la nivelul articulațiilor mari (35%);
- Susceptibilitate crescută pentru encefalite virale, cu evoluție severă, în ciuda terapiei substitutive cu imunoglobuline.

Paraclinic se remarcă:

- absența celulelor B din sânge;
- nivelul IgG sub 100 mg/dl;
- neutropenie intermitentă, mai ales în cursul infecțiilor acute;
- nivele nedetectabile de IgM, IgA;
- imposibilitatea de producere de anticorpi ca răspuns la stimulări antigenice;
- imunitatea celulară și răspunsul imun nespecific normale.

Tratamentul – vizează prevenirea complicaților:

- administrare de imunoglobuline intravenos în doze individualizate fiecărui pacient, lunar sau săptămânal;
- antibioticoterapie cu spectru larg sau țintită, în funcție de etiologia infecțiilor asociate.

Complicații:

- boală pulmonară cronică obstructivă;
- bronșiectazii;
- afecțiuni autoimune;
- boli maligne – limfoame, leucemii.

3. Imunodeficienţa comună variabilă (hipogamaglobulinemia comună cu expresie variabilă, IDCV), apare la vârste mai mari decât agamaglobulinemia, manifestările clinice fiind asemănătoare, dar cu infecții de severitate mai redusă. Sunt afectate ambele sexe, în special pacienții cu HLA asemănător cu deficitul selectiv de IgA (HLA-A_1, B_8, DR_3, DQB_1).

Este una din cele mai frecvente imunodeficienţe primare, având la bază formarea insuficientă de anticorpi. Sunt scăzute toate clasele de imunoglobuline fie datorită unui deficit funcţional intrinsec al LB, fie unui deficit secundar, cauzat de anomalii ale LT.

Manifestări clinice:

- sensibilitate crescută la infecţii;
- infecţii sinusale şi pulmonare recurente; bronşiectazii;
- infecţii gastro intestinale – diaree recidivantă, malabsorbţie, enteropatie cu pierdere de proteine;
- incidenţă crescută a afecţiunilor autoimune (anemie hemolitică, poliartrită reumatoidă, colagenoze) şi a malignităţilor (limfoame).

Paraclinic:

- scăderea nivelului seric de IgG sub 250 mg/dl însoţită sau nu de scăderea IgA sau IgM;
- absenţa creşterii IgG după imunizări;
- numărul LT şi procentajele subseturilor limfocitare sunt normale.

Tratament – substitutiv cu imunoglobuline intravenoase asociat cu tratamentul infecţiilor acute.

4. Disgamaglobulinemii (hipogamaglobulinemii selective) sunt:

4.1. Deficitul selectiv de IgA este cea mai frecventă IDP cunoscută, cu incidenţă crescută în Europa; transmiterea este de obicei autosomal recesivă.

Caracteristic:

- nivele scăzute ale IgA1 şi IgA2 (10 mg/dl);
- număr normal de LB;
- nivele normale sau crescute ale IgM şi IgG.

Clinic:

- infecţii respiratorii, urogenitale şi digestive recurente;
- semne de atopie;
- sindroame de malabsorbţie;
- frecvent se asociază ataxia-telangiectazia ereditară

Tratament:

- contraindicată terapia cu imunoglobuline, 50% din pacienţi având anticorpi anti IgA;
- tratament antiinfecţios;
- posibilitatea de şoc anafilactic la transfuzii sau administrarea de derivaţi sangvini.

4.2. Deficitul selectiv de IgG este rar, evidenţiindu-se scăderea sau lipsa uneia ori a mai multor subclase, cu sau fără scăderea nivelului de IgA. La copii, deficienţa cea mai frecventă este IgG_2, iar la adulţi IgG_3 sau IgG_4.

- Clinic, frecvent, pacienţii sunt asimptomatici;
- Deficitul IgG_2 – lipsă de Ac la antigenele polizaharidice ale bacteriilor încapsulate – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*;
- Terapia este substitutivă cu imunoglobuline i.v.

4.3 Deficitul umoral cu hiper-IgM – sunt sintetizate cantități foarte reduse de IgA, IgG și IgE, dar asociază nivele normale sau crescute de IgM, LB și LT sunt în număr normal; țesut limfoid normal sau hiperplazic. Acest deficit include:

a. ***Deficienţa ligandului CD40*** se manifestă la băieţi, în primii ani de viață. Anomalia genetică este localizată la nivelul crs X, (Xq26). Asociază:

- infecții piogenice repetate (meningite şi septicemii cu *Pseudomonas*),
- pneumonii cu *Pneumocistis carinii*,
- enterocolite cu *Cryptosporidium*,
- splenomegalie cu sau fără neutropenie,
- uneori, anemie autoimună
- număr normal de LB,
- ganglioni limfatici subdezvoltați,
- dezvoltarea de tumori maligne.

Tratament:

- transplantul de măduvă HLA-identic,
- imunoglobuline iv lunar
- administrare de factor de stimulare granulocitar (G-CSF) în neutropeniile severe.

b. ***Mutaţii la nivelul CD40***

Transmiterea este autosomal recesivă, existând o mutație la nivelul cromozomului 20, la nivelul genei ce codifică molecula CD40, exprimată de celulele dendritice, macrofage și limfoctele B. Clinic se aseamănă cu deficiența ligandului CD40.

c. ***Deficitul NEMO*** (Nuclear Factor kB Essential Modulator sau IKKY) este provocat de mutaţiile genei IKKY de pe crs X (Xq28). Fără NEMO, nu se poate efectua comutarea izotipică a imunoglobulinelor și nu se mai pot elibera citokine TNF și IL-12 de către celulele prezentatoare de antigen. Boala se manifestă la sexul masculin. Asociază:

- displazie ectodermală antihidrotică;
- deficit imun;
- osteoporoză;
- edeme limfatice;
- *incontinentia pigmenti* - factor de prognostic nefavorabil, frecvent cu evoluție letală.

d. Deficitul citidin-dezaminază indusă de activare – transmitere autosomal recesivă

5. Deficitul imun umoral cu timom manifestat de obicei la adulți. Asociază:

- infecții recurente,
- panhipogamaglobulinemie,
- timom malign, mai frecvent cu celule fuziforme.

B. DEFICITUL IMUN PREDOMINANT CELULAR (LT)

Are ca substrat un defect primar al funcției și activării LT, cu afectarea reacțiilor imune mediate celular, determinând susceptibilitate crescută la infecții cu microganisme intracelulare.

Caracteristic:

- număr scăzut de LT din sângele periferic;
- răspuns diminuat la activatorii policlonali;
- reacții de hipersensibilitate întârziată absente sau diminuate
- uneori deficit de imunoglobulină.

1. Sindromul DiGeorge – poate fi parțial sau total prin aplazie sau hipoplazie timică

Deficitul de dezvoltare a timusului, cu scăderea sau absenţa LT se manifestă clinic prin:

- ID celulară;
- malformaţii cardiace;
- hipocalcemie;
- infecţiile sunt virale, bacteriene şi/ sau fungice, recurente sau cronice.

Biologic asociază:

- nivel scăzut al LT sangvine;
- procentul scăzut de CD3;
- LT existente sunt de obicei funcțional deficitare.

Tratamentul constă în transplant de măduvă HLA-identică sau transplantul de celule epiteliale timice.

2. Sindromul Nezelov este un deficit al LT, asociat sau nu cu anomalii ale producerii de imunoglobuline.

Se exprimă prin:

- infecţii grave, trenante la nivel pulmonar, digestiv, cutanat, tract urinar;
- infecții virale severe.

Tratament:

- transplant medular şi de timus;
- administrarea de hormon timic şi imunoglobuline.

C. IMUNODEFICIENŢE COMBINATE LT ŞI LB

1. ***Sindromul de imunodeficienţă combinată severă*** **(SCID)** – diferențiere și funcții deficitare ale LB și LT, uneori si ale celulelor NK, asociind importantă limfopenie.

Boala debutează în primele zile de viață prin: infecţii repetate pulmonare digestive, otice, septicemii, infecţii persistente cu germeni oportunişti (*Pneumocistis carinii, Candida albicans*), cu virusuri şi fungi, cu evoluție, uneori fatală

Sunt descrise mai multe variante de SCID:

1.1. SCID legat de cromosomul X (SCID-X) este întotdeauna letal (supraviețuirea la 1 an este foarte rară), manifestându-se în primele zile de viață.

Asociază:

- Număr extrem de scăzut al LT și NK;
- Producere deficitară de imunoglobuline;
- Număr LB normal sau crescut;
- Infecții grave, cronice si recidivante

Se semnalează faptul că transfuziile de sânge pot provoca decesul copiilor afectați.

1.2. Deficitul de adenozin deaminază (ADA) – pacienții afectați nu dezvoltă reacţii imune celulare şi anticorpi; deces de obicei la vârsta de 1-2 ani. Numărul limfocitelor la nivel sanguin este sub 500/mm^3.

Clinic:

- infecţii recurente;
- anomalii scheletice;
- infecţii grave.

Tratament:

- Transplant de măduvă, hematogenă, de preferinţă HLA identic;
- Administrarea IgIv nu este eficientă în stoparea evoluţiei.

2. ***Imunodeficienţele combinate funcţionale***

2.1. Ataxia-telangiectazia

Clinic:

- infecţii respiratorii recidivante;
- ataxie cerebeloasă;
- telangiectazii oculo-cutanate;
- disgenezii gonadice;
- anomalii cromosomiale;
- boli maligne - neoplazii cutanate sau limforeticulare.

Tratament:

- antibiotice cu spectru larg,
- administrare de imunoglobuline,
- cure prelungite de hormoni timici.

2.2. Sindromul Wiskott-Aldrich

Clinic:

- eczemă;
- purpură trombocitopenică;
- susceptibilitatea la infecţii recurente cu bacterii încapsulate şi germeni oportunişti - virusul Epstein-Barr poate induce malignităţi la nivelul ţesutului limfoid.

2.3. Deficitul purin-nucleozid fosforilazei – simptome asemănătoare cu cele ale deficitului de ADA, dar cu tulburări neurologice – retard mental.

2.4. Candidoza mucocutanată cronică - infecţii candidozice la nivelul mucoaselor, pielii si unghiilor, greu de tratat. Asociază deficit imun heterogen şi boli endocrine cu mecanism autoimun: diabet zaharat, boală Addison, disfuncţii gonadale. Complicaţiile sunt grave: insuficienţă hepatică şi renală. Se administrează antifungice, hormoni timici (eventual transplant de timus).

2.5. Sindromul limfoproliferativ Duncan – apare de obicei după o infecție cu virusul Epstein-Barr, rezultând scăderea totală a LT. Este o boală cu transmitere recesivă, legată de cromosomul X. În timp pot să apară și aplazia medulară, limfoame, hepatite.

2.6. Sindromul Nijmegen - asociază deficit imun combinat sever cu aspect caracteristic al faciesului - "de pasăre", dar și alte malformaţii congenitale sau boli maligne. Transmiterea este autosomal recesivă.

2.7. Hipoplazia cartilajelor şi a părului - imunodeficiență combinată severă cu alterări ale părului și cartilajelor - condrodisplazie cu hiperextensibilitatea articulaţiilor braţelor şi picioarelor.

3. Imunodeficienţe asociate cu boli congenitale

3.1. Hiperimunoglobulinemia E - Sindrom Job - caracterizat prin infecţii stafilococice recurente (pulmonare, cutanate, articulare), valori mult crescute ale nivelului IgE, fără fenomene astmatice sau eczemă atopică, facies modificat, distrofii și malpoziții dentare. Numărul şi funcţia LT cu memorie este scăzut. Tratamentul constă în antibiotice cu spectru larg şi antifungice, în asociere cu terapie imunomodulatoare.

3.2. Disgenezia reticulară (boala absenţei granulocitelor) este o boală rară, manifestată prin agranulocitoză.

D. DEFICIT IMUN PRIN LIPSA/ALTERAREA FUNCŢIEI FAGOCITARE

1. Boala granulomatoasă cronică - apare în copilărie, manifestându-se printr-un deficit al activităţii bactericide a polimorfonuclearelor şi macrofagelor, constând în incapacitatea fagocitelor de a produce anionul de superoxid.

Bolnavii prezintă:

- infecţii cronice supurative, ganglionare, osoase, cutanate sau la nivelul viscerelor;
- splenomegalie;
- hipergammaglobulinemie;
- adesea granuloame.

Tratament:

- glucocorticoizi, sub protecţie de sulfamide şi antifungice;
- Administrarea de IFN-γ stimulează producerea de superoxid de către neutrofile.

2. Boala Chediak-Higashi - boală cu transmitere autosomal recesivă, manifestându-se prin infecții frecvente, albinism, afectare neurologică și hemoragii, prin afectarea trombocitelor. Necesită transplant medular. .

3. Deficitul funcţiei de adeziune celulară - recrutarea neutrofilelor şi macrofagelor la locul infecţiei este afectată.

4. Deficitul de ingestie şi fagocitare a bacteriilor

E. DEFICITE ALE SISTEMULUI COMPLEMENT

1. Deficitul stadiilor iniţiale ale activării complementului (C_1, C_2 sau C_4) asociază cu rash facial, nefrită, artrită, un sindrom LES-like.

2. Deficitul de C_3 şi C_5 - infecţii bacteriene recurente.

3. Deficitul de C_6, C_7, C_8 - predispoziţie la infecţii gonococice sau meningococice.

4. Deficitul căii alternative (properidină, factor D) - infecţii recurente.

5. Angioedemul ereditar (AEE)

Boală rară (prevalență între 1/10.000 şi 1/50.0000) cu transmitere autosomal dominantă, putând exista și mutații spontane (istoricul familial negativ nu exclude diagnosticul), cu debut de obicei în copilărie asociind manifestări cutanate, respiratorii şi/sau digestive. Este determinată de producția scăzută (tipul I) sau deficitul functional (tipul II) al C1-inhibitor esterazei.

Diagnosticul poate fi stabilit în prezenţa unui criteriu clinic major şi a unuia de laborator (tabel 9.2).

Tabel 9.2. Criteriile de diagnostic ale AEE

Criterii clinice		**Criterii de laborator**
Majore	**Minore**	
Colică abdominală autolimitată fără etiologie clară, deseori recurentă şi deseori cu o durată de peste 6 ore	Anamneză familială de angioedem recurent şi/sau durere abdominală şi/sau edem laringian	Nivel C1-Inhibitor esterazei <50% din normal la 2 determinări separate cu pacientul în stare bazală şi la vârsta de peste un an
Angioedem cutanat autolimitat fără urticarie, fără prurit, deseori recurent şi deseori cu o durată de peste 12 ore		Nivel funcţional de C1-Inhibitor esterazei <50% din normal la 2 determinări separate şi la vârsta de peste un an
Edem laringian recurent		Mutaţia genei C1-Inhibitor esterazei care alterează sinteza proteică şi/sau funcţia sa

Suspectăm un AEE la un pacient cu angioedem recurent, cu durată de peste 24 ore, neînsoțit de urticarie, fără prurit, nonresponsiv la terapia cu antihistaminice, precedat de un rash serpiginos. Atacurile abdominale se caracterizează prin dureri recurente, colicative, inexplicabile, cu o durată de peste 6 ore; pot include vărsături, diaree, greață și meteorism. Pot simula urgențe chirurgicale, si frecvent se adresează clinicilor de specialitate. Rar pot asocia: colaps cardiovascular, diaree hemoragică, pancreatita acută, invaginație intestinală, afazie, hemiplegie, pierderea cunoștinței.

În majoritatea cazurilor nivelul C4 este scăzut, chiar în absența simptomatologiei. După stabilirea diagnosticului sunt necesare o serie de alte investigații, în vederea inițierii profilaxiei, mai ales în cazul administrării de androgeni - serologii virale (VHB, VHC, HIV, parvovirus), profil lipidic, funcție hepatică, CPK, LDH, funcție renală.

Tratament

Urgența majoră o reprezintă atacul acut. Presupune administrarea de adrenalină 0,1-0,5 mg i.v. lent sau 0,3-0,5 mg subcutanat la fiecare 20-30 min (soluție 1:1000). În anumite cazuri poate fi necesară intubația orotraheală. Derivatul plasmatic de C1 inhibitor esterază, ca tratament substitutiv, se poate utiliza atât în urgenţă cât şi pentru profilaxie pe termen scurt şi lung. Se mai pot utiliza inhibitori de kalikreină şi antagonişti de bradikinină sau se administrează plasmă solvent-detergent tratată sau plasmă proaspătă congelată.

Tratamentul profilactic constă în administrarea de derivatul plasmatic de C1-INH în doze de 10-20 unităţi/kg, androgenii (stimulează producţia hepatică de C1-INH), Danazol, Stanozolol

în doza minimă eficientă, agenţi antifibrinolitici (eficienţă mai redusă decât androgenii: acid tranexamic sau acid epsilon aminocaproic). Medicația androgenică sau fibrinolitică, impune monitorizare specifică, periodică a tensiunii arteriale, a funcțiilor hepatice și renale, a hemoleucogramei.

6. Boli prin complexe imune circulante: lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrita, purpura Henoch-Schönlein, dermatomiozita.

7. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

IMUNODEFICIENȚE SECUNDARE

e. Secundare altor boli:
   a. Malnutriție;
   b. Infecția HIV;
   c. Boli maligne;

f. Iatrogene:
   a. Citostatice;
   b. Ciclosporina A;
   c. Tacrolimus;
   d. Iradiere;
   e. Glucocorticoizi.

g. Substanțe imunotoxice – pesticide, metale grele, anumite hidrocarburi

h. Stress/șoc psihic sau fizic.

IX.7. INFECȚIA CU HIV

Conf. Univ. Dr. Aurica Rugină

Infecţia HIV (Human Immunodeficiency Virus) şi SIDA (Sindromul Imunodeficienţei câştigate) la copil reprezintă cea mai cercetată imunodeficienţă secundară, privind diagnosticul şi terapia.

Epidemologie

În anul 2013 Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) raportează 240.000 copii cu vârsta sub 15 ani nou infectaţi cu HIV (9% din totalul cazurilor de 3,2 milioane), din care 2/3 provin din Africa Subsahariană. Majoritatea cazurilor de infecţie HIV la copil apar prin transmitere verticală mamă-copil în timpul sarcinii, naşterii şi alăptării. Un program de prevenire a acestei transmiteri poate reduce prevalenţa infecţiei la copil, care este în scădere în ţările dezvoltate economic.

Obiectivele programului de prevenţie a transmiterii verticale a infecţiei HIV sunt:

1. Prevenţia infecţiei HIV la femei şi fete cu potenţial fertil;
2. Identificarea infecţiei la femei şi fete cu potenţial fertil;
3. Plan familial adecvat înainte de conceperea fătului;

4. Identificarea precoce a infecţiei HIV la gravide prin screening prenatal universal;
5. Îngrijiri prenatale acordate gravidelor infectate cu HIV;
6. Reducerea viremiei la gravidă, utilizând medicamente antiretrovirale;
7. Naşterea prin operaţie cezariană când viremia mamei nu este supresată maximal;
8. Profilaxie antiretrovirală neonatală;
9. Alimentaţie artificială şi ablactarea mamei.

Factorii de risc pentru infecţia HIV sunt:

1. Sex neprotejat cu o persoană infectată;
2. Utilizarea drogurilor injectabile;
3. Copilul se poate infecta în timpul sarcinii, naşterii sau alăptării (transmitere verticală – 95% din cazuri). Rata transmiterii verticale, în absenţa terapiei antiretrovirale este de 20-30% în primele luni de sarcină şi de 50-80% în timpul naşterii (transmitere masivă). Utilizarea terapiei antiretrovirale la gravidă şi la copil a redus rata transmiterii la 2% (unii autori propun terapie şi în perioada alăptării). Fără tratament, sugarul infectat vertical cu HIV poate deceda în primii 2 ani de viaţă.

După CDC (Centrul pentru Prevenirea şi Controlul Bolilor) şi OMS, **condiţiile de definire** a infecţiei HIV şi SIDA la copil şi adult sunt:

- infecţii bacteriene multiple şi recurente sub vârsta de 6 ani;
- candidiaza traheo-bronşică sau pulmonară;
- cancer cervical la copilul cu vârsta ≥ 6 ani, adolescent sau adult;
- coccidioidomicoză diseminată sau extrapulmonară;
- criptosporidiază cronică intestinală (cu durată > 1 lună);
- retinită cu citomegalovirus (CMV) (cu scăderea vederii);
- encefalopatie HIV;
- infecţia cu herpes simplex: ulcere cronice (cu durată > 1 lună), bronşită, pneumonie, esofagită (debut la vârsta peste 1 lună);
- histoplasmoza diseminată sau extrapulmonară;
- isosporiază cronică intestinală (cu durată > 1 lună);
- limfom Burkitt;
- sarcom Kaposi;
- limfom imunoblastic;
- infecţia cu *Mycobacterium tuberculosis* cu orice localizare, *Mycobacterium avium* şi *Mycobacterium kansasii*;
- pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (carini);
- pneumonia recurentă după vârsta de 6 ani;
- leucoencefalopatia multifocală progresivă;
- septicemia recurentă cu Salmonella;
- toxoplasmoza craniană, cu debut la vârsta > 1 lună;
- wasting syndrome.

Criteriile de laborator pentru infecţia HIV-1 sunt:

1. La vârsta ≥ 18 luni şi copii cu vârsta < 18 luni născuţi din mame HIV negative:

- Infecţia HIV există dacă este pozitiv 1 criteriu din următoarele:
    - Anticorpi anti HIV pozitiv sau testul combinat antigen/anticorp pozitiv;
    - Test virusologic pozitiv (teste cantitative şi calitative).

2. Copil cu vârsta < 18 luni născuţi din mame HIV pozitive sau status HIV necunoscut:

- Infecţia HIV există dacă sunt pozitive 3 teste din următoarele (test virusologic pozitiv):
    - HIV-1 NAT-ADN sau ARN;
    - Testul HIV-1 p24;
    - Cultură virală HIV pozitivă;
    - Secvenţa nucleotidelor HIV (genotipare) pozitivă;
- Dacă datele testului sunt cunoscute, infecţia HIV există dacă sunt pozitive una sau ambele din următoarele:
    - confirmarea primului test pozitiv, prin alt rezultat pozitiv la unul din testele virusologice de mai sus;
    - anticorpi anti HIV negativi şi HIV-NAT negativ sub vârsta de 18 luni.
- Copilul este neinfectat dacă sunt îndeplinite ambele condiţii din următoarele:
    - Test HIV-NAT (ARN sau ADN) negativ;
    - Cel puţin una din următoarele:
        → Cel puţin 2 teste HIV-NAT negative recoltate la vârstă mai mare de 1 lună, dar unul recoltat după vârsta de 4 luni;
        → Cel puţin 2 teste serologice (anticorpi anti-HIV) negative recoltate după vârsta de 6 luni.

Clasificarea infecţiei HIV la copil

În anul 2014 CDC subliniază dificultatea aprecierii nivelului limfocitelor CD4 la copilul mic şi în stadiile precoce de boală (Tabel 9.3.).

Tabel 9.3. Stadiile infecţiei HIV bazată pe nivelul limfocitelor CD4+ (CDC, 2014)

Stadiul	< 1 an		1-5 ani		≥ 6 ani	
	celule/microL	Procent	celule/microL	Procent	celule/microL	Procent
0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	≥ 1.500	≥ 34	≥ 1.000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1.499	23-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3 (SIDA)	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14
Necunoscut	NA	NA	NA	NA	NA	NA

- Stadiul 0 reprezintă infecţia precoce şi este definit prin test HIV negativ sau nedeterminabil, cu 180 zile inaintea confirmării prin test pozitiv.
- Stadiul 3 (SIDA) reprezintă stadiul infecţiilor oportuniste.
- NA = non-aplicabil.

Sistemul clasificării OMS utilizează criteriile clinice sau imunologice la bolnavii cu teste de laborator de confirmare a infecţiei HIV pozitive (Tabel 9.4).

Tabel 9.4. Clasificarea imunologică a infecţiei HIV (OMS)				
Imunodeficienţa asociată infecţiei HIV	< 11 luni (CD4 procent)	12-35 luni (CD4 procent)	36-59 luni (CD4 procent)	> 5 ani (CD4 număr absolut)
Absentă sau nesemnificativă	> 35%	> 30%	> 25%	> 500
Uşoară	30-35%	25-30%	20-25%	350-499
Moderată	25-29%	20-24%	15-19%	200-349
Severă	< 25%	< 20%	<15%	< 200 sau < 15%

*CD4 reprezintă procent/număr absolut din limfocitele totale.

Manifestările clinice ale infecţiei HIV pediatrice sunt variate şi nespecifice. Limfadenopatia asociată cu hepatosplenomegalia pot fi semne ale infecţiei precoce. Pe parcursul primului an de viaţă candidiaza orală, falimentul creşterii şi întârzierea în dezvoltare pot fi manifestări ale infecţiei.

Aspectele clinice ale SIDA pediatric includ:

- Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (carinii);
- Infecţii bacteriene recurente;
- Wasting syndrome (scădere în greutate peste 10% din greutatea vârstei) persistentă prin diaree cronică şi febră;
- Esofagită cu Candida;
- Encefalopatia HIV;
- Infecţia cu virus citomegal;
- Alte infecţii pediatrice: candidiaza pulmonară, cryptosporidiaza, infecţie cronică cu herpes simplex, sarcomul Kaposi şi infecţia cu complexul Mycobacterium avium;
- *Modificările hematologice* includ: trombocitopenia, anemia şi leucopenia;
- *Manifestările dermatologice* cuprind infecţii fungice, bacteriene şi virale ale pielii, dermatita seboreică severă, vasculite şi erupţii medicamentoase;
- Candidiaza orală, ulcere aftoase, edemul glandei parotide;
- Boală renală cu proteinurie, sindrom nefrotic şi insuficienţă renală (mai rar);
- Cardiomiopatia, pericardita, miocardita şi tulburările de ritm cardiac pot determina decesul.

Diagnosticul de laborator al infecţiei HIV/SIDA cuprinde teste serologice (anticorpi anti-HIV) şi teste virusologice.

Testele serologice pentru HIV (determinarea anticorpilor anti-HIV) sunt utilizate de rutină la adult şi copilul ≥ 18 luni. Situaţia sugarului şi copilului mic este diferită, deoarece anticorpii antiHIV materni persistă pentru multe luni (studiile variază între 10-18 luni).

Testele virusologice sunt recomandate la copilul cu vârsta sub 18 luni, dar şi pentru confirmare la copilul cu vârsta peste 18 luni şi la adult (viremie, componente virale, culturi virale). Sângele cordonului ombilical nu este recomandat a fi utilizat pentru determinări, deoarece poate fi contaminat cu sângele mamei. Repetarea testelor este necesară, deoarece sensibilitatea testului creşte în timp, iar infecţia recentă nu poate fi depistată.

Testele virusologice utilizate sunt:

- **Testul HIV DNA PCR** este testul primar utilizat în diagnosticul infecţiei HIV-1 la sugarii născuţi din mame seropozitive; are o sensibilitate de 65% la naştere, care creşte la 90% după 2-4 săptămâni de viaţă şi la 100% la vârsta de 3-6 luni; specificitatea testului este de 99,8% la naştere şi 100% la vârsta de 1 lună, 3 luni şi 6 luni; testul pozitiv determină terapie antiretrovirală (ART) şi/sau antiretrovirală cu afinitate înaltă (HA-ART).
- **Testul HIV RNA RT-PCR** este testul care determină HIV RNA prin "reverse transcription polymerase chain reaction" (RT-PCR), detectând toate variantele genetice ale HIV-1; este recomandat pentru diagnosticarea infecţiei HIV neonatale şi iniţierea precoce a terapiei ART.
- **Cultura celulară HIV-1** nu este recomandată, este scumpă şi cu rezultate tardive (până la 4 săptămâni).
- **Antigenul HIV-1 p 24** nu se recomandă pentru depistarea infecţiei HIV sub vârsta de 6 luni.

Diagnosticul pozitiv al infecţiei HIV/SIDA are o strategie diferită după următoarele situaţii:

- *Statusul HIV maternal nu este cunoscut*: se recomandă teste serologice la mamă şi copil, având semnificaţie numai pentru mamă.
- *Mama este infectată HIV*: se vor efectua teste virusologice la nou-născut; pentru nou-născuţii prematuri la vârsta de 14-21 zile, 1-2 luni şi 4-6 luni; un test pozitiv determină repetarea testului; testul pozitiv în primele 3 zile de la naştere reflectă infecţia HIV in utero; când testul iniţial este negativ şi se pozitivează la repetare confirmă infecţia peripartum.

Excluderea definitivă a infecţiei HIV la sugar se va efectua după 2 sau mai multe teste virusologice negative (un test după vârsta de 1 lună şi unul după vârsta de 6 luni). Unii autori recomandă repetarea anticorpilor antiHIV (test serologic) la vârsta de 12 luni şi 18 luni. După vârsta de 18 luni diagnosticul pozitiv se confirmă ca la copilul mare, adolescent sau adult.

Tratamentul infecţiei HIV implică utilizarea terapiei ART combinate.

Scopul terapiei pe termen lung este reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin boli infecţioase şi non-infecţioase şi prevenirea transmiterii bolii.

Schemele terapeutice utilizează medicamente ART (peste 25 medicamente grupate în 6 clase majore) după principiul combinării a două medicamente inhibitoare ale nucleozid-revers-transcriptazei cu un medicament dintr-o altă clasă.

Clasele de medicamente utilizate în schema iniţială sunt:

1. Inhibitori de nucleozid (nucleotid)-revers-transcriptază: Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, Zidovidine etc.;
2. Inhibitori nonnucleozid-revers-transcriptază: Delavirdine, Efavirenz etc.;
3. Inhibitori de protează: Amprenavir, Indinavir etc.;
4. Inhibitori de integrază: Dolutegravir etc.;
5. Inhibitori de fuziune: Enfuvirtide
6. Antagonist CCR5: Maraviroc.

Exemple de scheme terapeutice:

- Abacavir – Lamivudine;
- Abacavir – Lamivudine – Zidovudine etc.;

Evoluţia şi prognosticul bolii este în relaţie cu terapia ART şi anume:

- este necesară combinarea terapiei ART şi HA-ART;
- este necesară terapie ART precoce.

Fără tratament, istoria naturală a infecţiei HIV este caracterizată prin imunosupresie progresivă determinată de depleţia limfocitelor CD4+ cu infecţii oportuniste şi alte tulburări asociate infecţiei HIV.

Majoritatea copiilor infectaţi HIV cu progresie spre SIDA decedează înaintea vârstei de 5 ani.

Copiii infectaţi vertical au o variabilitate mare a infecţiei HIV, cu progresia rapidă a bolii în primul an de viaţă la majoritatea cazurilor (mai rar poate evolua silenţios spre vârsta de 5-6 ani).

Infecţia HIV tratată cu ART, mai ales cu HA-ART si-a modificat evoluţia şi prognosticul prin reducerea morbidităţii şi mortalităţii (de la 29,4% la 8,8% în 2 ani), mai ales terapia combinată decât monoterapia.

Factorii de risc pentru deces sunt:

- procentul CD4 <15%;
- asocierea tabloului clinic de SIDA, mai ales pneumonia cu *P. jirovecii*, infecţia cu CMV, sepsis şi insuficienţă renală.

Utilizarea terapiei ART la femeile gravide infectate HIV poate elimina transmiterea mamă-copil (tratament pe perioada sarcinii, naşterii, post-partum şi în perioada alăptării).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Gotia S et al, Pediatrie*: Boli respiratorii, boli cu mecanism imun,* hepatologie Ed Vasiliana'98, 2008, ISBN 9789731160764
2. Moraru E, et al. *Boli imune la copil: baze teoretice si practice*, Ed ArsLonga Iasi 2015 ISBN 9789731482040
3. Moraru E, et al. *Actualităţi în patologia pediatrică: Alergologie-Imunologie, Hepatologie şi nutriţie, Vaccinologie.* Editura Gr T Popa Iasi 2010, ISBN 9786065440258
4. Rugină A, *De la semne clinice la diagnostic diferenţial în pediatrie*. Editura Tehnopress, Iaşi, 2003, ISBN 973837779X
5. Ciofu E, Ciofu C – *Esenţialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amalteea, Bucureşti 1998, ISBN 9739750702
6. Popescu V, *Algoritm diagnostic si terapeutic in pediatrie* - vol. I, Ed Medicala Amaltea, 1999, ISBN 9739816746
7. Popescu V, *Algoritm diagnostic si terapeutic in pediatrie* - vol. II, Ed Medicala Almateea, 2003, ISBN 9739397778
8. Ciofu E, Ciofu C. *Pediatria: Tratat*, Editia I, Ed Medicala ISBN 9733904287
9. Nanulescu M et al. *Protocoale de diagnostic de diagnostic şi tratament în pediatrie*, Ed medicala Almalteea, 2012, ISBN 978-973-162-097-8
10. Goţia S, et al. *Durerea acuta si cronica la copi*l, Ed Vasiliana'98, 2009, Iaşi, ISBN:9789731161747
11. Goţia S, Ailioaie C, Ailioaie LM, *Boli reumatismale şi kinetoterapia la copil*. Editura TEHNOPRESS, Iaşi, 2004, ISBN 973-702- 022-7.
12. Ionescu R – *Esentialul in reumatologie*, Ed a 2° revizuită, Ed. Medicală Amaltea 2008, ISBN: 9737780809
13. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N. *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition* Elsevier Ed 2016 ISBN: 978-1-4557-7566-8
14. Buckley, R.H., Primary Immunodeficiency diseases, In WE Paul (ed.), *Fundamental Immunology*, 5th ed., Philadelphia, Lippincot, 2003
15. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
16. Moraru E, Rugină A, Alexoae M, Ioniuc I. Relaţii de cauzalitate între deficitele imune şi infecţii, *Journal of Romanian Society of Alergology and Clinical Immunology*, vol 9, nr 1, 2012, pag 22-28
17. Bonilla, F.A., Geha, R.S. 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*.2006;117:S435–S441.
18. Notarangelo, L., Casanova, J.L., Fischer, A. et al, Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677–687.
19. Yousef E, Arshad Alvi M. Hyper IgM Syndrome with low IgM and thrombocytosis: an unusual case of immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep;48(5):194-6.
20. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011;127:810–816.
21. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri SEULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195-205
22. Shereen M. Reda, Dalia H. El-Ghoneimy, Hanaa M. Afifi Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children Allergy Asthma *Immunol Res*. 2013 Mar; 5(2): 88–95.

23. Makhija MM, Robison RG, Caruso D, Cai M, Wang X, Pongracic JA Patterns of allergen sensitization and self-reported allergic disease in parents of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Oct;117(4):382-386
24. Fauci AS The Acquired Immune Deficiency Syndrome: The Ever-Broadening Clinical Spectrum. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):230.
25. Ballow M, Pinciaro PJ, Craig T, Kleiner G, Moy J, Ochs HD, Sleasman J, Smits W.Flebogamma Intravenous Immunoglobulin for Replacement Therapy in Children with Primary Immunodeficiency Diseases.*J Clin Immunol.* 2016 Aug;36(6):583-9

Capitolul X

INTOXICAȚIILE ACUTE

Nicolai Nistor, Violeta Știreangă

X.1. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor
Asist. Univ. Dr. Violeta Știreangă

Intoxicațiile acute reprezintă urgențe majore la copil, prima jumătate de oră fiind hotărâtoare pentru evoluție. Intoxicațiile accidentale afectează în special copiii din grupa de vârstă 1-4 ani. Este vorba de regulă de medicamente sau toxice casnice care în mod normal sunt inaccesibile copilului.

În toate intoxicațiile voluntare medicamentoase ale copilului mare și ale adolescentului se impune un consult psihologic și psihiatric după ieșirea din starea critică. În România, structura intoxicațiilor la copil cuprinde în ordine: medicamente, caustice, alcool, monoxid de carbon, derivate petrolifere, ciuperci, substanțe de abuz, inclusiv "substanțe etnobotanice".

Abordarea diagnostică și terapeutică a copilului cu intoxicație acută cuprinde:

Anamneza

Dacă intoxicația este cunoscută sau suspectată de anturaj se face un interogatoriu precis care să cuprindă: natura toxicului, cantitatea ingerată, luând în considerare cantitatea maximă care ar fi putut fi absorbită, ora intoxicației și a ultimei mese, antecedentele neurologice și cardiovasculare, tratamentul simptomatic deja efectuat la domiciliu.

Dacă intoxicația nu este recunoscută de anturaj trebuie să o bănuim în fața unor tulburări neurologice grave (comă, convulsii, tulburări de echilibru) apărute brusc, în plină stare de sănătate.

Examenul clinic trebuie să fie rapid și complet: greutate, temperatură, constante vitale (frecvența respiratorie și cardiacă), stare de conștiență, aspectul pupilei (midriază, mioză).

Se asigură obligatoriu: poziție laterală de securitate, permeabilitatea căilor aeriene, canulă orotraheală, monitorizare cardiorespiratorie, monitorizarea stării de conștiență.

Semne de gravitate: coma, depresie respiratorie (bradipnee, gaspuri), colaps, tulburări de ritm cardiac.

Atunci când nu se cunoaşte toxicul, trebuie căutate unele semne cu valoare etiologică:

- frecvenţa respiratorie:
    - bradipnee: barbiturice, opiacee
    - tahipnee: aspirină, etilenglicol, metanol, simpatomimetice
- frecvenţa cardiacă:
    - bradicardie: antiaritmice, β- blocante, anticalcice, clonidină, digitalice
    - tahicardie: amfetamine, cocaină

- temperatura:
    - hipotermie: fenotiazine, benzodiazepine
    - hipertermie: amfetamine, cocaină, anticolinergice
- pupile:
    - mioză: opiacee, organofosforate, carbamaţi
    - midriază: antihistaminice, antidepresive triciclice, simpatomimetice
- halena particulară: etanol, eter, arsenic, cianuri, organofosforate ingerate etc.

Măsuri de urgență

Primul examen medical va aprecia oportunitatea unor manevre care să vizeze neutralizarea toxicului sau efectuarea unor manevre invazive de tip spălătură gastrică. Poarta de intrare impune o atitudine inițială diferită. În cazul porţii de intrare digestive se impune decontaminarea gastrointestinală ce constă în îndepărtarea toxicului din tubul digestiv și/sau împiedicarea absorbției de la acest nivel. Mijloacele aflate la dispoziție sunt: spălătura gastrică, administrarea de cărbune activat, administrarea seriată de cărbune activat, administrarea de purgativ osmotic activ și irigația intestinală continuă.

1. *Spălătura gastrică*

În prezent majoritatea specialiştilor din centrele antitoxice o recomandă din ce în ce mai rar, deoarece studiile recente arată că beneficiul acesteia este redus, iar riscul complicaţiilor este mare. Ea este indicată numai:

- la pacienţii care au ingerat o doză toxică cu potenţial letal dintr-o anumită substanţă;
- în primele 60 de minute de la ingestie (în puţine intoxicaţii poate fi eficace şi după 60 de minute).

Se efectuează numai sub intubaţie orotraheală la pacienţii comatoşi şi niciodată în caz de ingestie de substanţă netoxică.

Contraindicațiile spălăturii gastrice: ingestia causticelor corozive (baze tari, acizi tari, hipocloriți), comă, convulsii, căi aeriene neprotejate (pacient neintubat în toate situațiile cu pierderea reflexelor de protecție a CRS), ingestie de hidrocarburi şi produse petrolifere, ingestie de produse spumante (detergenți, săpunuri, șampoane), pacienți cu risc crescut de hemoragie sau perforație digestivă, boli și intervenții chirurgicale recente, vârsta sub 6 luni.

Complicațiile spălăturii gastrice: pneumonie de aspirație, laringospasm, hipoxie și hipercapnie, aritmii, leziuni mecanice ale faringelui, esofagului sau stomacului, dezechilibre hidroelectrolitice.

2. *Administrarea unei doze unice de cărbune activat*. Doza este de 1 g/kg diluat. Doza maximă este de 50 g/doză. O lingură de supă rasă are 3,5 g cărbune activat. Se poate administra la sfârșitul spălăturii gastrice pe sonda orogastrică sau în locul spălăturii gastrice per os sau pe sondă. Cărbunele activat poate fi administrat și la mai mult de o oră de la ingestie dacă toxicul respectiv este adsorbit de cărbunele activat.

Toxicele cel mai bine adsorbite pe cărbune activat sunt: acid acetilsalicilic, paracetamol, barbiturice, ADTC, teofilina, fenitoina, glutetimid.

Contraindicațiile administrării de cărbune activat: substanțe neadsorbite de cărbune activat (alcooli, glicoli, caustice, cianuri, Fe, Li, Hg, Pb, acid boric, cianuri, purgative salinex), convulsii, comă, tract intestinal alterat afectat postoperator și substante care cresc riscul de aspirație (ex.

hidrocarburi). Cărbunele activat nu se administrează înainte, concomitent sau după un antidot oral.

3. *Administrarea repetată de cărbune activat* presupune administrarea a 1 g/kgc la interval de 4-6 ore, administrare făcută până când starea clinică a pacientului revine la normal sau concentrațiile sanguine sunt în limite normale.

Indicații: intoxicaţiile cu carbamazepină, teofilină, fenobarbital, chinină, dapsonă, ciclosporină, digitoxină, digoxin, fenitoin, fenilbutazonă, piroxicam, sotalol, amitriptilină.

Contraindicaţii:

- absolute: căi aeriene neprotejate, obstrucţie intestinală, leziuni anatomice ale tractului gastro-intestinal;
- relative: diminuarea peristaltismului intestinal în intoxicaţiile cu opioide sau anticolinergice.

Complicații: pneumonie chimică (prin aspirație sau cale falsă), stercoliți digestivi (ocluzie), hipermagnezemie, hipernatremie.

4. *Administrarea de purgative osmotic active*: zaharidice (sorbitol, manitol) sau saline (citrat de Mg, sulfat de Na si sulfat de Mg), se va face o singură dată, după doza de cărbune activat. Doza: sorbitol 1-2 g /kgc, manitol 20% 2,5 ml/kgc, citrat de Mg 10 % 4 ml/kg.

Complicațiile administrării de purgative osmotice: greață, vărsături, dureri abdominale, hipotensiune arterială tranzitorie.

5. *Irigația intestinală continuă* reduce absorbția de produse toxice ingerate accelerând tranzitul de-a lungul tubului digestiv și reducand absorbția toxicului prin spălarea fizică a lumenului intestinal.

Indicații:

- ingestia medicamentelor sub formă de capsule cu eliberare lentă şi enterosolubile, la mai mult de o oră de la ingestie;
- ingestia unor cantităţi mari de fier dacă au fost epuizate celelalte metode de decontaminare gastro-intestinală;
- eliminarea pachetelor de droguri;
- ingestia unor cantităţi mari de toxic care nu a putut fi absorbită de cărbunele activat.

Tehnica: se administrează pe sondă o soluție izotonică de polietilenglicol cu ritm de 25 ml/kgc/oră (1,5-2 l / oră la adolescent și adult). Contraindicațiile sunt: ocluzie, ileus, comă.

6. *Accelerarea eliminării toxicului*:

a) eliminarea hepatică poate beneficia de mijloace de epurare de tip dializă: MARS. Ex. în intoxicația cu paracetamol și ciuperci de tip Amanita.
b) diureza alcalină în intoxicațiile cu salicilați, carbamați, fenotiazine sau barbiturice. Se administrează bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kg la 4-6 ore. Se face o supraveghere continuă cu menținerea diurezei între 2-5 ml/kg/oră, a pH-ului urinar între 7-8, a pH sanguin sub 7,5 și efectuarea ionogramei sanguine la fiecare 8 ore.
c) hemodializa poate fi necesară în intoxicaţiile cu alcooli şi glicoli, salicilaţi, teofilină, litiu, acid valproic şi carbamazepină.
d) hemoperfuzia pe coloană de cărbune poate fi necesară singură sau în combinaţie cu hemodializa în intoxicaţiile cu carbamazepină, acid valproic, salicilaţi, teofilină, paracetamol, digoxin, glutetemid şi ciuperci din grupa amanita phalloides.

Examene paraclinice necesare în urgență:

- examene biologice: hemograma cu formulă și numărătoare de trombocite, ionograma serică, uree, glicemie, transaminaze, fibrinogen, produși de degradare ai fibrinei.
- endoscopie digestivă în primele 24 ore în cazul ingestiei de caustice.
- radiografii de torace și abdomen pentru a căuta complicații: pneumomediastin, pneumoperitoneu, dilatație acută de stomac.

Tratamentul cu antidoturi se face de obicei în departamentul de toxicologie sau în UPU.

X. 2. INTOXICAȚII ACUTE MEDICAMENTOASE

Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU DIGITALĂ

Preparatele de digitală includ: deslanozid, digoxin, digitalină, digitoxină, lanatozid C. În mediul rural, sursa intoxicaţiei poate fi şi planta Digitalis purpureea. Ele se absorb din tractul digestiv prin difuziune pasivă. Gradul de absorbţie diferă în funcţie de preparat. După ce au fost absorbite în sânge, se fixează mai ales pe proteinele plasmatice. Din sânge, compuşii difuzează fixându-se pe organele bine irigate: inimă, ficat, plămân, rinichi. Toxicitatea miocardică a digitalicelor este legată în principal de inhibiţia activităţii Na- K- ATPazei membranare. Efectele toxice extracardiace sunt realizate prin mecanism vasoconstrictor arterial şi venos.

Tablou clinic

Cele mai frecvente şi importante manifestări clinice pot apărea la câteva ore şi pot fi grupate în 4 categorii:

a) digestive: greaţa şi vărsăturile reprezintă primele manifestări de toxicitate digitalică , fiind prezente în 80% din cazuri. În 20% se asociază şi diareea ducând la apariţia unui sindrom de deshidratare acută cu tulburări hidroelectrolitice care pot agrava toxicitatea cardiacă prin depleţia potasică.
b) tulburări vizuale: perturbarea percepţiei culorilor cu tendinţă la vedere în galben, fotofobie, scoatoame.
c) neurologice: cefalee, astenie, dezorientare temporo-spaţială, stare confuzională, somnolenţă, convulsii, comă.
d) semne cardiovasculare: palpitaţii, sincope, dispnee, tulburări de ritm cardiac.

Examene paraclinice

Examenele biologice uzuale pot evidenţia mai ales tulburări electrolitice şi acidobazice. Examenele toxicologice constau în determinări calitative în urină şi cantitative în ser.

Electrocardiograma poate evidenţia:

- semne de impregnare digitalică: scurtarea intervalului QT, subdenivelarare ST (aspect „în cupă”), supradenivelare segment terminal al undei T, creşterea amplitudinii undei U.

- semne de alarmă, care în ordine sunt reprezentate de: scurtarea QT, alungirea PR, extrasistole ventriculare bigeminate, blocuri AV gr. I şi II, bradicardie sinusală.
- modificări EKG proprii diferitelor tulburări de ritm şi de conducere amintite mai sus.

Tratament

1. **Măsuri generale**

a. repaus la pat câteva zile

b. decontaminare gastrointestinală:

- spălătura gastrică utilă în prima oră, în caz de intoxicaţii prin ingestie;
- administrarea unei doze unice de cărbune activat la sfârşitul spălăturii gastrice sau administrarea repetată de cărbune activat;
- administrarea de colestiramină pentru a interfera toxicul ajuns în tubul digestiv, digitalicele având ciclu enterohepatic.

c. monitorizarea EKG este obligatorie în primele 48- 72 de ore, tulburările de ritm şi de conducere putând să varieze de la un moment la altul.

2. **tratamentul antidot** foloseşte anticorpi monoclonali specifici antidigoxină, al căror componentă activă este fragmentul Fab antidigoxină, de ex. preparatul DIGIBIND. Doza pediatrică 60 mg fragment Fab pentru 1 mg de digoxină.
3. **tratament simptomatic şi suportiv:**

- reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, dar nu se va utiliza Ca care creşte toxicitatea digitalică.
- tratamentul tulburărilor de excitabilitate prin:
  - menţinerea unei kaliemii la limita superioară a normalului prin perfuzie de glucoză 5 % şi clorură de potasiu 7,4 % în doză de 3-4 ml / kg.
  - administrarea de medicamente depresoare ale excitabilităţii miocardice: Difenilhidantoină (Dilantin) i.v, Procainamida (Pronestil) sau propranolol.
- tratamentul tulburărilor de conducere: Atropina şi Isoprenalina.

4. **epurarea extrarenală:** hemoperfuzia pe coloană de răşină ar putea fi eficientă, în schimb dializa peritoneală şi hemodializa sunt ineficace.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

Antidepresivele ciclice sunt utilizate atât în tratamentul depresiei, cât şi al nevralgiilor şi migrenelor şi au fost folosite până nu demult în tratamentul enurezisului nocturn la copil. Ele sunt responsabile de intoxicaţii severe, potenţial letale. Cuprind antidepresivele triciclice clasice (imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, trimipramina, protriptilina, clomipramina), alături de alţi compuşi ciclici cum ar fi maprotilina şi amoxapina.

Principalele mecanisme de acţiune: inhibă recaptarea noradrenalinei la nivelul terminaţiilor nervoase postsinaptice, modifică recaptarea serotoninei şi dopaminei, efect stabilizant al canalelor de sodiu şi clor şi blocare α- adrenergică.

Tablou clinic

Manifestările clinice debutează rapid, în primele 4-6 ore de la ingestie. Simptomele ameninţătoare de viaţă sunt aritmiile complexe, hipoTA şi convulsiile.

În perioada de stare, simptomatologia clinică poate fi sistematizată în 3 sindroame:

1) sindromul anticolinergic:
   - central: agitaţie, confuzie, comă, convulsii;
   - periferic: hiperemia şi uscăciunea tegumentelor şi mucoaselor, hipertermie, retenţie de urină, midriază, reducerea motilităţii tubului digestiv, tahicardie sinusală şi hipoTA.
2) sindromul cardiovascular este rezultatul blocării recaptării noradrenalinei şi a efectelor directe kinidin-like şi el determină gravitatea intoxicaţiei. Datorită efectului stabilizator de membrană în evoluţie pot apărea: şoc cardiogen, hipoTA şi tulburări de ritm supraventriculare şi ventriculare. Alungirea QRS precede apariţia unei aritmii ventriculare. Această alungire a complexului QRS este un factor important de predicţie în această intoxicaţie: durata QRS > 0,16 ms semnifică risc mare de aritmii cardiace în special de tip ventricular, iar o durată QRS > 0,10 ms risc major de convulsii.
3) sindromul neurologic: agitaţie, delir, convulsii, mioclonii, cefalee, oboseală, confuzie, hiperreflexie, manifestări extrapiramidale care nu cedează la Romparkin, comă agitată.

Examenele paraclinice

Se vor efectua obligatoriu: hemoleucograma, testul Astrup, probe funcţionale renale, ionogramă, teste toxicologice (calitative sau cantitative urinare, determinări cantitative din sânge), EKG.

Tratament

Spitalizarea este obligatorie chiar dacă este vorba de ingestie incertă sau ingestia unei doze mici.

a) decontaminarea gastrointestinală:
   - spălătura gastrică poate fi eficientă până la 4 ore de la ingestie;
   - administrarea repetată de cărbune activat 1g/kg, la interval de 4-6 ore.

b) tratamentul specific constă în administrarea de antidot. Antidotul specific este considerat a fi bicarbonatul de Na, intoxicaţia cu antidepresive triciclice fiind singura situaţie în care administrarea sa nu este controversată. Sub controlul pH-ului se administrează un prim bolus de 3 mEq/kg apoi se repetă la 6 ore, măsurând pH-ul care trebuie menţinut la 7.40-7.50 pentru a preveni instalarea tulburărilor de ritm şi conducere. Efectul advers cel mai de temut este alcaloza (pH > 7,50), care agravează aritmiile cardiace.

c) tratamentul suportiv în funcţie de manifestările clinice ale pacientului:
   - tratamentul hipo sau hiperTA;
   - tahicardia ventriculară beneficiază de administrarea de xilină sau fenitoin;
   - agitaţia va fi combătută cu benzodiazepine;
   - convulsiile beneficiază de tratament cu fenitoin 10-15 mg/kg i.v lent sau diazepam 0,3 mg/kg i.v sau intrarectal;
   - tratamentul hipertermiei prin metode fizice şi medicaţie antitermică.

X.3. INTOXICAȚII ACUTE NEMEDICAMENTOASE

Șef lucrări Dr. Nicolai Nistor

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOL ETILIC (ETANOL)

Etanolul este un alcaloid monohidroxilic, cu doi atomi de carbon, cu formula CH3-CH2-OH. După ingestia de alcool etilic, absorbţia digestivă este rapidă. Doza toxică la copil este de 1g / kg iar doza letală de 2-3g / kg. Acţiunea toxică principală a etanolului se produce la nivelul SNC, unde induce o importantă depresie a centrului de control inhibitor al creierului, care explică diminuarea capacităţii de concentrare, alterarea conştienţei, apariţia ataxiei şi a tulburărilor de mers. Acţiunea la nivelul SNC se datorează interferenţei alcoolului cu activitatea receptorilor MMDA (M-metil D-aspartat) şi a receptorilor GABA.

Tablou clinic

Manifestările clinice apar rapid după ingestia accidentală sau voluntară de etanol. Semnele clinice sunt reprezentate iniţial de euforie, agitaţie neuropsihică şi mers ebrios. Dacă nu se intervine, evoluţia la copil este gravă, asociind hipotonie, letargie, ataxie şi comă. Afectarea neurologică gravă se datorează în unele cazuri şi asocierii unei hipoglicemii importante, mai ales la copiii sub 3 ani. Ulterior, în evoluţie pot să apară hipoTA, hipotermie şi tulburări respiratorii severe. Decesul survine la concentraţii serice de alcool ce depăşesc 80 mmol/l.

Examene paraclinice

Examenele biologice uzuale pot evidenția hipoglicemie (caracteristică sugarului şi copilului mic), acidoză metabolică în cazurile grave şi tulburări electrolitice.

Examenele toxicologice constau în dozarea alcoolemiei şi/sau dozarea alcoolului în aerul expirat, ultima metodă fiind de obicei utilizată înafara mediului spitalicesc.

Tratament

Copilul va fi internat şi monitorizat cel puţin 24 de ore. Tratamentul va cuprinde:

1. decontaminarea gastro-intestinală:

a) spălătura gastrică este inutilă, deoarece absorbţia este foarte rapidă (excepţie fructele din alcool: ex. vişinele din vişinată).

b) administrarea de cărbune activat nu are indicaţie decât dacă ingestia de alcool este asociată cu ingestia altor substanţe.

2. tratamentul suportiv şi simptomatic:

a) reechilibrare hidroelectrolitică se va face prin perfuzie cu electroliţi şi glucoză, corectând în felul acesta şi glicemia.

b) în cazul convulsiilor hipoglicemice, pe lângă glucoză se va administra şi Diazepam 0,2-0,3 mg-kg iv lent sau intrarectal.

c) corecţia acidozei

d) tratamentul vărsăturilor cu Metoclopramid sau Ondasetron.

3. hemodializa are indicaţii în caz de instabilitate hemodinamică şi/ sau alcoolemie peste 400 mg/dl.

INTOXICAȚIA CU ORGANOFOSFORATE

Compușii organofosforici (derivați ai acidului formic) produc intoxicații foarte grave la copil, fiind una din cauzele de deces prin intoxicații acute in pediatrie. Compușii organofosforici inhibă colinesteraza plasmatică (pseudocolinesteraza – PChE prezentă în plasmă și ficat) și colinesteraza membranară (acetilcolinesteraza - AChE prezentă în hematii și celulele nervoase). Rezultatul va fi acumularea acetilcolinei la nivelul receptorilor colinergici centrali și periferici (muscarinici și nicotinici). Este descris fenomenul de imbătrânire sau "aging": inițial inhibiția colinesterazelor se produce prin legare ionică monovalentă, dar progresiv se va produce fosforilarea prin legare covalentă care va deveni permanentă după 72 de ore. În această perioadă de 72 de ore numită" interval critic", este posibilă reactivarea colinesterazelor prin administrarea de oxime. În momentul în care fenomenul de îmbătrânire este definitivat, singura modalitate de refacere a stocului de colinesteraze este resinteza acestora, proces care se va produce după câteva săptămâni.

Tabloul clinic

Simptomele pot fi grupate în 3 sindroame: muscarinic, nicotinic şi nervos central.

1. Sindromul muscarinic: transpiraţii abundente, mioză, hiperlăcrimare, hipersecreţie bronşică, bradicardie, vedere în ceaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale, incontinenţă urinară.
2. Sindromul nicotinic: fasciculaţii şi crampe musculare, slăbiciune musculară, paralizie inclusiv a musculaturii respiratorii.
3. Sindromul nervos central: agitaţie, comă, convulsii.

Sindomul intermediar constă în apariția unei slăbiciuni musculare la nivelul gâtului și apoi și a membrelor, pe care pacientul o poate prezenta la câteva zile după criza acută colinergică. Polineuropatia tardivă este posibilă la 1-3 săptămâni după expunere și poate evolua cronic sau recurent.

Paraclinic se determină activitatea colinesterazelor. De rutină se dozează colinesteraza serică (PChE) care este scăzută. Mai sensibilă însă este colinesteraza membranară. Alte investigații utile sunt: determinări toxicologice în urină, prin gazcromatografie pentru evidențierea compusului și a metaboliților săi, investigații din sânge (hemograma, ionograma, Astrup, TGP, TGO, bilrubina, amilaze, sideremie, CPK, uree, creatinina), sumar de urină, radiografie pulmonară și EKG.

Tratament

- salvatorii și personalul medical trebuie să poarte echipament de protecție, inclusiv mănuși, deoarece există risc mare de a se intoxica și ei;
- decontaminare cutanată: baie generală cu apă și sapun, eventual tuns;
- administrare de cărbune activat. Nu se provoacă vărsături, existând risc de agravare bruscă a simptomatologiei;
- menținerea permeabilității căilor aeriene și administrare de oxigen, iar la nevoie ventilație mecanică;
- reechilibrare hemodinamică și tratamentul convulsiilor cu Diazepam;

- administrare de antidot: Atropina care acționează prin mecanism competitiv cu acetilcolina la nivelul sinapselor, antagonizând efectele muscarinice și neurologice însă nu și cele nicotinice. O fiolă de Atropina de 1 ml are 1 mg. Doza la copil este 0,02 mg /kg care se va repeta la 3-5 minute, uneori fiind necesare doze foarte mari. Principalii indicatori clinici urmăriţi la administrarea de atropină sunt rezoluția bronhoreei cu normalizarea ascultației pulmonare, dispariţia miozei şi normalizarea frecvenţei cardiace.
- Administrarea de oxime în vederea reactivării acetilcolinesterazei, înainte ca procesul de îmbătrânire a complexelor să se producă. Ele se administrează numai după începerea tratamentului cu Atropină și numai în intoxicațiile certe cu organofosforate (sunt contraindicate în intoxicațiile cu carbamați). Preparatul utilizat la noi este Toxogonin (1 f = 250 mg). Doza: inițial 4-8 mg/ kg iv lent în 30 minute, apoi se repetă la 4– 6 ore cu posologie redusă până când semnele clinice dispar și PChE revine la normal. Pentru potențarea efectului antidotului, unii specialiști recomandă plasmă proaspătă câte 10 ml / kg de 2-3 ori / zi.

INTOXICAȚIA CU MONOXID DE CARBON

Este o intoxicație de cele mai multe ori colectivă. Monoxidul de carbon este un gaz foarte difuzibil, incolor, inodor. Provine din arderea incompletă a materialelor folosite în dispozitivele de încălzire, centrale de apartament defecte sau folosite fără a respecta regulile, din gaze de eșapament în camere închise sau garaje ori din incendii (asociere cu cianuri). Monoxidul de carbon pătrunde pe cale respiratorie, se leagă de Hb cu afinitate de 23 ori mai mare ca O2, se formează carboxihemoglobina = HbCO, inaptă să transporte O2. Nivelul de HbCO depinde de concentrația de CO în aerul inspirat și durata expunerii. HbCO provoacă deplasarea spre stânga a curbei HbO2, eliberează dificil O2 la țesuturi. Intracelular CO se fixează pe hemoproteinele intracelulare: mioglobină și enzime mitocondriale. Sugarii și copiii mici dezvoltă intoxicații grave deoarece la ei frecvența respiratorie este mai mare și determină absorbția rapidă a CO.

Simptomatologie

1. La sugar: refuzul alimentației, iritabilitate, plâns inexplicabil, somnolență.
2. La copilul mare: semne digestive (greață, vărsături, diaree), neurologice (convulsii, cefalee, atonie, vertij, crize hipertone cu febră) și neuropsihice (agitație neuropsihică, dislalie, confuzie). În formele grave: șoc și sindrom de deshidratare acută prin vărsături și diaree, atingere miocardică hipoxică, insuficiență respiratorie, comă cu hipotermie.

Paraclinic: EKG (semne de hipoxie miocardică, tulburări de conducere), acidoză metabolică, nivelul de HbCO în sânge crescut.

Tratamentul de urgență al intoxicației cu CO

1. În etapa prespitalicească: scoaterea intoxicatului din atmosfera cu CO, O2 administrat imediat pe mască, rehidratare dirijată, la nevoie intubație, iar pentru convulsii diazepam intrarectal. În intoxicație mixtă (CO + cianuri din incendiu): hidroxicobalamină.
2. În spital: oxigenoterapie normobară pe mască cu debit mare, cel puțin 12 ore, contactarea unui departament care poate face oxigenoterapie hiperbară, reechilibrare

hidroelectrolitică, intubație și ventilație. Oxigenoterapia hiperbară este indicată dacă HbCO > 20-40%, la sugari și la cei cu semne neurologice grave sau hipoxie miocardică ischemică.

INTOXICAȚIA CU SUBSTANȚE CAUSTICE

Intoxicațiile cu substanțe corozive sau caustice sunt frecvente în România, survenind mai ales accidental cu incidența cea mai mare la grupa de vârstă 1-5 ani.

Toxicele incriminate, aflate pe piața liberă sunt: sodă caustică (soluţie sau fulgi), soluţii pentru curăţat obiecte casnice: tip soluții pentru curățat aragazul, etc. (aflate în comerţ în România), acizi tari (clorhidric, azotic, apă tare, etc.), decapanţi şi detartranţi pentru WC (acid clorhidric, hidroxid de sodiu, acid acetic, etc.), substanţe folosite pentru "destupat" canale, ce conțin frecvent acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, etc., detartranţi pentru WC de tip "Mister Musculo" ce conține hidroxid de sodiu, apă de Javel – hidroxid de potasiu, hipocloriţi de sodiu, apa oxigenată, peroxizi cu putere caustică mare. Compozițiile soluțiilor menajere sunt extrem de diverse și se schimbă în timp, fabricanții modificând frecvent formulele și concentrațiile.

Diagnostic clinic

Impactul cu substanțe caustice de tipul acizi sau baze tari realizează foarte rapid un tablou clinic grav dominat de leziunile de bucoesofagită şi gastrită postcaustică. La acestea se vor adăuga manifestări respiratorii şi sistemice în funcţie de intensitatea afectării şi tipul substanţei.

a. manifestări digestive: bucoesofagită şi gastrită postcaustică.

La impactul cu substanţa toxică caustică leziunile apar rapid, în primul rând la nivelul cavităţii bucale, buzelor şi limbii, fiind reprezentate de edem şi ulcerţii acoperite rapid de false membrane. Reacţia de apărare a organismului la acest nivel va realiza o sialoree importantă.

La acestea se adaugă durere violentă retrosternală, vărsături, hematemeză şi/sau melenă, precum şi dureri epigastrice, aceste simptome semnalând atingerea esofagiană şi gastrică.

Endoscopia digestivă superioară va confirma existenţa leziunilor la acest nivel şi va stabili gradul de afectare.

b. manifestări respiratorii: laringită şi pneumonie chimică.
c. manifestări oculare: arsuri oculare chimice.
d. manifestări sistemice, în special în intoxicaţiile cu acizi: acidoză metabolică, hiponatremie, citoliză hepatică minimă, afectare renală, hipotensiune arterială.

Examene paraclinice:

a. examenele biologice uzuale.
b. endoscopia digestivă superioară este investigaţia esenţială pentru diagnostic şi conduita terapeutică:
    - în primele 24 maxim, 48 de ore pentru stabilirea gradului de severitate a leziunilor postcaustice iniţiale;
    - după 21 de zile pentru diagnosticarea şi aprecierea severităţii stenozelor.
c. explorări imagistice:
    - radiografia pulmonară pentru a evidenţia modificările de pneumonie chimică;

- radiografia abdominală simplă cînd se suspicionează perforaţia gastrică pentru a surprinde imaginea de pneumoperitoneu;
- tranzitul baritat esogastric, în etapa tardivă, poate furniza informaţii în legătură cu eventualele stenoze esofagiene sau gastrice.

Complicaţii acute:

1. starea de şoc datorată în primul rând durerii.
2. perforaţia esofagiană cu risc major de instalare în primele 3-5 zile.
3. perforaţia gastrică.

Acestea vor duce la accidente mecanice grave: pneumomediastin sau pneumotorax care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă.

4. insuficienţa respiratorie acută datorată în special laringitei chimice.
5. fistule esotraheale.
6. complicaţii ale pneumoniei chimice: pneumonii sau pleurezii bacteriene, mediastinită.

Complicaţii tardive:

1. stenoze esofagiene, gastrice sau pilorice, de obicei după 21 de zile de la ingestie.
2. cicatrici cutanate.
3. sechele oculare: afectarea acuităţii vizuale sau chiar orbire.
4. malnutriţia secundară dificultăţilor de alimentaţie.

Atitudine terapeutică

- *La locul producerii accidentului*, sunt total contraindicate provocarea de vărsături şi spălătura gastrica deoarece există riscul perforaţiilor. Se vor calma durerea şi vărsăturile, copilul fiind îndrumat de urgenţă la camera de gardă a Spitalului de Pediatrie sau într-un serviciu de tip UPU.
- *La spital*, copilul va fi internat de urgenţă într-un departament de terapie intensivă pentru a realiza o supraveghere medicală eficientă şi în primă instanţă un examen ORL.

Tratamentul de urgență va cuprinde: repaus digestiv strict, reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, antibioterapie care să acopere germenii gram negativi şi anaerobi, antisecretorii de tipul Ranitidină 5 mg/kg/zi sau Omeprazol 1 mg/kg/zi i.v., antialgice (Algocalmin, Piafen, Fortral şi, la nevoie, chiar Morfină). Administrarea de corticoizi este controversată, dar unii o recomandă în faza acută sub formă de HHC i.v. timp de 5-7 zile, în cazul leziunilor de esofagită mai severe şi în laringita chimică. Alimentaţia va fi reluată cel mai târziu după 3-4 zile, folosind lapte, supe strecurate, făina de orez cu lapte, la nevoie pe sondă esogastrică.

Tratamentul în faza tardivă

a. tratamentul stenozelor esofagiene:

- dilataţii progresive în secţiile ORL sau gastroenterologie;
- esofagoplastie în cazurile de stenoze multiple, excentrice sau foarte extinse când nu se pot face dilataţii.

b. tratamentul stenozelor gastrice şi pilorice: intervenţie chirurgicală.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SUBSTANȚE METHEMOGLOBINIZANTE

Intoxicaţia acută cu substanţe methemoglobinizante rezultă în urma acumulării intraeritrocitare a methemoglobinei, derivat de hemoglobină, improprie transportului de oxigen în sânge. Methemoglobina este o fracțiune a hemoglobinei în care fierul este în stare de fier trivalent, fiind rezultatul oxidării fierului bivalent din Hb normală.

Diferitele situații, în care sistemele enzimatice sunt ineficiente, absente sau depășite determină apariția unei methemoglobinemii. Cea mai frecventă situaţie este în cazul consumului de către sugari a apei de fântână cu conţinut crescut de nitraţi. Conversia nitraților din apa de fântână în nitriți, sub acțiunea bacteriilor din tubul digestiv, poate produce methemoglobinemii fatale la sugarii care sunt alimentați cu apă de puț cu o concentrație crescută de nitrați. Sugarii, în special în primele 3 luni, sunt cei mai predispuși la producerea methemoglobinemiei datorită imaturității sistemului enzimatic al citocrom B5 reductazei. Alte situaţii care pot determina methemoglobinemii sunt: sulfamidele, crema EMLA (amestec de lidocaină și prilocaină), monoxidul de azot în inhalație continuă, metoclopramidul (numai la nou născuții prematuri) şi anilina de pe scutece.

Diagnosticul pozitiv are la bază trei grupe principale de elemente:

1. **Clinice**

a. cianoza centrală: cianoză generalizată cutaneo-mucoasă ce are următoarele caracteristici:
- apare brusc în plină stare de sănătate în afara unei patologii respiratorii sau cardiace;
- nu se remite sub oxigen.

b. sânge ciocolatiu evidențiat la puncția venoasă care nu se modifică în contact cu aerul.

2. **Paraclinice:** methemoglobinemie peste 2% la nou născut normal și peste 1,5% la nou născutul prematur.
3. **Anamnestice:** identificarea produsului toxic.

Conduita terapeutică

1. Internare și recoltare de probe biologice obligatorii: hemograma, determinare methemoglobinemie, ionograma, sideremie, TGP, uree, alte teste specifice în funcție de simptomele pacientului.
2. Tratamentul simptomatic reprezintă prima etapă a tratamentului și se instituie din momentul preluării pacientului: stabilizarea pacientului (respiratorie și cardiacă), tratarea convulsiilor şi administrarea de O2 (deși ar părea ilogică în fața unei anomalii de transport a oxigenului, totuși permite creșterea cantității de oxigen dizolvat precum și saturarea hemoglobinei rămasă încă funcțională).
3. Decontaminarea se face simultan cu tratamentul simptomatic:
   - intoxicații prin contact - îndepărtarea hainelor și spălarea abundentă cu apă și săpun;
   - intoxicații prin ingestie – spălătură gastrică conform protocolului.
4. Tratamentul antidotic (specific)**:** ***albastru de metil*** steril care se prezintă în fiole sub formă de soluție 1%. Doza: 1 mg/kg (sau 0,1 ml/kg) intravenos lent. Eficiența tratamentului se apreciază prin evaluarea clinică a pacientului și determinarea methemoglobinei la 1 oră de la administrare. Tratament eficient = dispariția cianozei și scăderea nivelului de MetHb. Eșecul tratamentului = persistența cianozei peste 1 oră. În acest caz se repetă doza de 1 mg/kg. Doza maximă admisă este de 7 mg/kg.

5. Tratament adjuvant : Vitamina C 30 mg/ kg intravenos lent.
6. Exsanguinotransfuzia este obligatorie când este în joc prognosticul vital al pacientului și eșecul administrării albastrului de metil este previzibil: intoxicații grave (nivelul methemoglobinei>60-70%), hemoliza asociată metHbnemiei (anilina, cloratul de Na si K) și sulfhemoglobinemie izolată sau asociată methemoglobinemiei.

INTOXICAȚIA CU CIUPERCI

Gravitatea intoxicaţiilor cu ciuperci este mult mai mare în populaţia pediatrică datorită particularităţilor metabolice ale copilului.

Clasificarea ciupercilor în funcție de perioada de incubație:

A. Intoxicațiile cu ciuperci cu incubație scurtă (30 minute până la 3 ore), cu prognostic în general favorabil.
B. Intoxicațiile cu ciuperci cu incubație lungă (incubaţie peste 6 ore), cu potenţial grav, realizând de obicei o hepatită toxică severă.

În anamneză trebuie insistat asupra caracterului colectiv al multora din aceste intoxicații și pe timpul scurs între ingestia de ciuperci și apariția primelor semne de boală.

A. Intoxicațiile cu ciuperci cu incubație scurtă

Realizează mai multe sindroame: resinoidian, muscarinic, panterinian, coprinian și narcotian. Simptomatologia de debut apare după 30 minute până la 3 ore de la ingestia de ciuperci. Semnele clinice care de obicei sunt de tipul tulburărilor digestive regresează în câteva ore. Uneori însă necesită internare.

B. Intoxicațiile cu ciuperci cu incubație lungă durată

Sunt intoxicaţii cu potenţial grav, care necesită un tratament într-un serviciu de terapie intensivă toxicologică. Toate intoxicaţiile cu ciuperci cu perioadă de incubaţie lungă peste 6 ore trebuie abordate ca având potențial grav, ca și prototip fiind intoxicațiile cu *Amanita phalloides,* care realizează forma cea mai gravă de intoxicație.

Sindromul faloidian este provocat de multiple specii de ciuperci, însă *Amanita phalloides* este implicată în 90% din cazuri. Este singura cauză de hepatită toxică gravă de origine alimentară. Frecvent apar cazuri multiple în cadrul unor intoxicaţii familiale.

Simptomatologie

Manifestările clinice apar după o perioadă de latenţă de peste 6 ore şi constau în:

a. sindrom gastroenteritic manifestat prin dureri abdominale, vărsături frecvente, diaree adesea sanguinolentă, sindrom de deshidratare acută uneori cu şoc hipovolemic, anurie.
b. afectarea hepatică reprezentată de hepatita toxică care este o hepatită citolitică cu debut între 24 şi 36 ore. Evoluţia cea mai gravă este între a 4-a şi a 5-a zi şi cea mai importantă creştere a transaminazelor între a 3-a şi a 5-a zi (citoliza nu are valoare prognostică). Apariţia encefalopatiei hepatice este un semn de prognostic rezervat.

Testele biologice sunt modificate abia după primele 36 ore, cu creşterea valorilor transaminazelor. La 48 ore apare scăderea factorilor complexului protrombinic, uneori asociat cu

CID. Sunt consideraţi indici de prognostic sever: valori ale transaminazelor de peste 9000 U/I şi un nivel de protrombină sub 3%.

Evoluţie. În caz de evoluţie nefavorabilă, moartea survine între a 7-a zi – a 12-a zi. În alte cazuri, evoluţia este regresivă în 2-4 săptămâni. S-a descris evoluţie spre ciroză.

Tratament

Spitalizarea este obligatorie.

A. Dacă internarea se produce sub 6 ore după ingestie:

- spălătură gastrică, cu administrare repetată de cărbune activat (la 4-6 ore), pentru a inhiba ciclul enterohepatic;
- supraveghere clinică şi biologică;
- reechilibrare hidroelectrolitică în funcţie de nevoile fiziologice şi de pierderile digestive (vărsături, diaree);
- tratament „antitoxinic". Pot fi folosite: Penicilină G 1 milion U.I/kgcorp/zi (fără a depăşi la copil 20 milioane/zi). Acţiunea ar fi datorată competiţiei de transport între Penicilină şi amatoxine, împiedicându-se fixarea amatoxinelor pe hepatocite. În prezent, pentru același efect, unii specialişti recomandă un alt antibiotic: Ceftazidim (Fortum). Al doilea tratament antitoxinic este Silimarină 25 mg/kg/zi în 4 perfuzii intravenoase la interval de 6 ore.

Recent, au fost propuse ca tratamente antitoxinice N-acetilcisteina şi Cimetidina. Rolul lor nu a fost încă stabilit clar.

Monitorizarea clinică şi biologică se face la fiecare 6 ore: bilanţ renal şi hidroelectrolitic (Astrup, ionogramă, uree), bilanţ hepatic şi de amoniemie, bilanţul factorilor de coagulare, mai ales factor V.

B. Internare la peste 6 ore de la ingestie.

Factorii agravanţi sunt: semnele de insuficienţă renală funcţională, insuficienţă hepatică, semne de deshidratare acută, semne de encefalopatie.

Terapia va fi ierarhizată astfel:

- rehidratare dirijată i.v. cu compensarea pierderilor digestive (vărsături, diaree);
- administrare repetată de cărbune activat, pentru întreruperea ciclului enterohepatic al amatoxinelor;
- tratament antitoxinic descris anterior;
- epurarea extrarenală este considerată ineficace pentru epurarea toxinelor, dar poate fi indicată pentru controlul insuficienţei renale şi al encefalopatiei hepatice. Se studiază rolul plasmaferezei în detoxifiere şi a fost aplicat cu succes sistemul de tip MARS hepatic.

Bilanţul clinic şi paraclinic va fi facut la fiecare 6 ore.

Hipertensiunea intracraniană poate să beneficieze de Manitol 0,25 – 0,5 g/kg, – bolus în 15 minute.

Insuficienţa renală se tratează prin hemofiltrare continuă.

Nu există nici un tratament specific pentru insuficienţa hepatică acută produsă de intoxicaţia cu ciuperci. În anumite cazuri este indicat transplantul hepatic.

În cadrul afectărilor hepatice sunt şi alte tipuri de ciuperci cu incubaţie lungă care pot determina intoxicaţii adevărate: sindromul giromitrian, produs de Gyromitra esculenta si sindromul orelanian, produs de ciuperci din genul Cortinarius orellanus .

INTOXICAȚIA CU ATROPINĂ

Este posibilă în cazul administrării unor doze mari de atropină sau al ingestiei de plante care conţin atropină (*Atropa belladonna* sau *Datura stramonium).* Acestea fac parte din grupa parasimpatoliticelor care blochează receptorii muscarinici. Blocarea acestor receptori are în principiu, efecte asemanătoare diminuării sau înlăturării tonusului parasimpatic al organismului. Se absorb bine din tubul digestiv şi la nivelul mucoaselor, dar străbat relativ greu tegumentele. Pătrund bine în majoritatea ţesuturilor şi străbat bariera hematoencefalică. Eliminarea din organism se face în proporţie de 60 % prin excreţie urinară, restul fiind metabolizat prin hidroliză şi conjugare.

Tablou clinic

Cea mai importantă manifestare derivă din blocarea secreţiei sudorale, cu împiedicarea termolizei şi vasodilataţie cutanată intensă, prin care organismul încearcă să compenseze termoliza ineficientă. La copii, se poate produce febră mare. Vasodilataţia foarte intensă face ca pielea să fie foarte roşie, mimând uneori o erupţie cutanată, care în prezenţa febrei, pretează la confuzie cu o boala infecţioasa eruptivă a copilăriei. Pacientul prezintă uscăciunea tuturor secreţiilor (lacrimală, nazală, salivară etc.), tahicardie, midriază cu fotofobie şi tulburări de vedere. Fenomenele nervos-centrale pot fi intense şi se manifestă prin agitaţie psihomotorie, iritabilitate, dezorientare temporo-spaţială, delir şi halucinaţii. La doze foarte mari, excitabilitatea este înlocuită de depresie, insuficienţă circulatorie şi respiratorie, colaps, comă.

Tratament

Tratamentul constă în administrarea de medicamente parasimpatomimetice. Sunt de preferat pilocarpina (un parasimpatomimetic) sau fizostigmina (un anticolinesterazic), care traversează bariera hematoencefalică. Dacă este necesar un sedativ, se preferă benzodiazepinele, care sunt lipsite de efecte parasimpatolitice.

INTOXICAȚIILE ACUTE CU SUBSTANȚE PSIHOACTIVE NOI (“ETNOBOTANICE”)

Substanţele psihoactive noi reprezintă un grup de substanţe sintetice sau naturale, nereglementate de dreptul internaţional, care sunt produse cu intenţia de a imita efectele substanţelor ilicite („droguri”). Utilizarea acestor produse de către adolescenții români - “fenomenul spice” - a luat amploare deosebită începând din anii 2008-2009 odată cu apariția magazinelor care le comercializau în mod legal. Aceste produse se comercializează în special sub formă de ţigări, comprimate, pulberi, fragmente vegetale ambalate în plicuri, sub denumite

denumiri ca: Spice Gold, Genie, Pulse, Spice Diamond, Wild Opium Mix, Mojo, Shunk, Smoke, Hummer, Fly Agaric Mushroom, sau plante celebre ca zorele, salvia, cornul secarei, mitragina, keraton. Principalele categorii de substanţe psihoactive noi sunt următoarele:

1. Substanțe de tip „spice”: amestec de substanțe din plante folosite ca substitutive pentru canabis, comercializat fără a specifica tipul și cantitatea compușilor.
2. Substanțe afirmativ de tipul „îngrășământ” pentru plante: sunt presupuse amestecuri organice, concentrat pe bază de extracte și compuși naturali. Sunt vândute ca îngrășământ natural pentru plante (este specificat în așa numitul „prospect”). Conțin extracte de plante afrodisiace, halucinogene (Scutellaria galericulata - skullcap), canabinol.
3. Substanțe de tip „sare de baie” (conțin mefedronă). Mefedrona poate provoca sângerări la nivelul nasului, arsuri nazale, halucinații, tulburări circulatorii, erupții cutanate, anxietate, paranoia, convulsii și chiar deces.
4. Substanțe halucinogene: specii de salvie, ciuperci (Amanita pantherina și genul Psilocybe), derivați de piperazină, diverse produse din cactuși (semințe, extracte etc).

Tablou clinic – foarte polimorf în funcție de substanță:

- erupții și senzație de hiperestezie cutanată, transpirație abundentă, parestezii;
- contractură musculară;
- la nivel SNC: anxietate, halucinații, comportament antisocial, agresivitate crescută și dependență, manifestările mergând în timp până la paranoia, afectarea memoriei pe termen scurt, cu scăderea atenției, diminuarea capacității de concentrare, dependență psihică care se instalează relativ rapid;
- afectare cardiacă în cazul plantelor alkaloid – like;
- potențial risc major de deces prin fenomene de disfuncție cardiacă sau cerebrală.

Terapia se adresează susținerii și stabilizării funcțiilor vitale, până la eliminarea toxicului. De multe ori întâlnim combinații de substanțe / extracte de plante și de aceea terapia nu este încă standardizată. Tratamentul este îngreunat și de numărul mic de informații despre produsul consumat și a posibilităților reduse de identificare a substanțelor, prin examen toxicologic. Apariția pe piață a zeci de produse comercializate ca „suplimente” sau „produse naturale”, ce sunt popularizate ca înlocuitoare a stimulentelor, somniferelor și/sau a reglatoarelor metabolice, va face foarte grea sarcina catalogării, dar mai ales tratamentul specific în caz de abuz. Din aceleași motive nu există deocamdată antidot.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Frasinariu OE, Rugină A, Jităreanu C, Russu R, Nistor N, Ştreangă V. Concomitant ingestion of ethylene glycol and ethanol: a diagnosis trap? Rumanian Journal of Pediatrics.vol.LXIV:3,2015:282-284.
2. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, et al: *Amatoxin poisoning: A 15 year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients*. Clin Toxicol, 2007, 45(5): 539-542.

3. Hanhan UA: *The poisoned child in the pediatric intensive care unit*. Pediatric Critical Care, 2008, 55(3): 669-686.
4. Iordache C (ed). Tratat de intoxicaţii acute. Intoxicaţiile acute la copil. Ed. Institutul European, 2010.
5. Manouschehrifar M, Derakhshandech N, Shojaee M, Sabzghabaei A, Farnaghi F. An epidemiologic Study of Pediatric Poisoning; a Six-month Cross- Sectional Study. Emergency 2016; 4 (1): 21-24.
6. Nistor N**,** Cristina Jităreanu**.** Intoxicaţiile în unitatea de terapie intensivă. În : C. Iordache, Alina-Costina Luca (ed).Tratat de Terapie intensivă Pediatrică. Ed. Medicală Bucureşti, 2016: 77-84.
7.
8. Petriș OR, Lionte Cătălina, Șorodoc L. Intoxicația acută cu pesticide organoclorurate. În : Șorodoc L (ed). Toxicologie clinică de urgență. Intoxicații acute nemedicamentoase. Ed. Junimea, 2009 : 249-255.
9. Puschner B, Rose HH, Filigenzi MS: *Diagnosis of amanita toxicosis in a dog with acute hepatic necrosis*. J Vet Diagn Invest, 2007, 19: 312-317.
10. Rugină A, Jităreanu C, Ştreangă V, Ciomaga I, Frasinariu O, Nistor N. Intoxicaţia cu carbamazepină la copil.În: N. Nistor, Alina Costina Luca, C. Iordache, Ingrith Miron (ed). *Actualităţi în pediatrie*. Ed. Junimea, 2014: 113-117.
11. Saviuc P, Vincent D: *Intoxication aigue par le paracetamol*. Le Revue du Praticien, 2008, 58(8): 861-865.
12. Salermo DA, Aronoff SC. Mushroom Poisoning. In : Kliengman MK, Stanton BF, Geme JW, Schor NF(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Elsevier 2016 : 3435- 3437.
13. Ulmeanu C, Niţescu Viorela. Intoxicaţiile acute la copil şi adolescent.Ed. Tridona Olteniţa 2015.
14. V Streangă, N Nistor, AG Dimitriu, F Cristogel, C Jităreanu, M Frasin. Cardiac arrhythmia in amitriptyline poisoning in children. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalişti Iasi 2004,109 (2): 251-253.

Capitolul XI

URGENȚE PEDIATRICE

Violeta Ştreangă, Aniela Rugină, Otilia-Elena Frăsinariu, Cristina Mandric

XI.1. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ

Asist. Univ. Dr. Aniela Rugină

Insuficienţa respiratorie acută (IRA) reprezintă incapacitatea aparatului respirator de a asigura oxigenarea adecvată a sângelui şi eliminarea CO_2 din sânge.

În funcţie de valorile gazelor sanguine se disting două tipuri de IRA:

- IRA tip I (IRA hipoxemică): P_aO_2 < 60 mm Hg, dar cu P_aCO_2 = normală/scăzută;
- IRA tip II (IRA ventilatorie): P_aO_2 < 60 mm Hg + P_aCO_2 > 50 mm Hg.

Etiologie

Cele mai frecvente cauze ale IRA sunt redate în Tabelul 11.1.

Tabel 11.1. Cauzele IRA la copil

Disfuncţie pulmonară/ a căilor aeriene
De obicei se asociază cu semne de creştere a efortului respirator • Obstrucţia căilor respiratorii superioare (Mecanism fiziopatologic principal: hipoventilaţia) • Laringita • Aspiraţia de corp străin • Anafilaxie • Traheită bacteriană • Epiglotită • Abces retrofaringian • Disfuncţia/ paralizia muşchilor bulbari • Obstrucţia căilor aeriene inferioare/ Afecţiuni ale parenchimului pulmonar (Mecanism fiziopatologic principal: afectarea schimbului gazos) • Status astmaticus • Bronşiolită • Pneumonie • Sindrom de detresă respiratorie acută • Edem pulmonar • Contuzie pumonară • Fibroză chistică • Boală pulmonară cronică (Ex: displazia bronhopulmonară)

Disfuncţia dinamicii respiratorii (Mecanism fiziopatologic principal: hipoventilaţia)
Se poate asocia cu semne de scădere a efortului respirator • Afectarea sistemului nervos central (SNC) • Traumatisme craniene • Ingestia de substanţe depresoare ale SNC • Efecte adverse ale sedării periprocedurale • Sângerări intracraniene • Apneea prematurului • Afectarea nervilor periferici/ joncţiunii neuromusculare • Leziuni ale măduvei spinării • Intoxicaţia cu insecticide organofosforate/carbamate • Sindrom Guillain-Barré • Miastenia gravis • Botulism infantil • Slăbiciune musculară • Oboseala muşchilor respiratori datorată creşterii efortului respirator • Miopatii/ Distrofii musculare

Fiziopatologie

Hipoxemia apare printr-unul din următoarele mecanisme:

- *Alterarea raportului ventilaţie/perfuzie (V/P)* = cea mai frecventă cauză de hipoxemie. Când ventilaţia alveolară se potriveşte cu fluxul sanguin pulmonar, CO_2 este eliminat şi sângele se saturează în oxigen. În plămânul normal, forţa gravitaţională afectează raportul V/P: dacă persoana stă în picioare raportul V/P la apexul pulmonar este > 1 (ventilaţia depăşeşte perfuzia) şi < 1 la baza pulmonară (ventilaţie mai mică, perfuzie mai mare). Astfel, în ansamblu, raportul V/P în plămânul sănătos este egal cu 1.
  Scăderea ventilaţiei în zone limitate (atelectazie) determină scăderea raportului V/P (alveole perfuzate, dar hipoventilate) → hipoxemie.
  Reducerea perfuziei alveolare (tromboembolism pulmonar) determină creşterea raportului V/P (alveole ventilate, dar neperfuzate) → hipoxemie.
- *Şuntul* apare când sângele neoxigenat nu vine în contact cu alveolele ventilate şi ajunge în circulaţia sistemică fără a fi oxigenat (malformaţii cardiace cianogene, fistule arterio-venoase pulmonare).
- *Hipoventilaţia alveolară globală* apare prin: reducerea eficienţei sistemului neuromuscular care asigură ventilaţia (hemoragie cerebrală, intoxicaţii cu deprimante ale SNC, poliradiculonevrită), obstrucţia căilor respiratorii (laringită, bronşiolită, astm bronşic), diminuarea proprietăţilor elastice ale ţesutului pulmonar (fibroza pulmonară).
- *Reducerea difuziunii alveolo-capilare* (rar) se poate realiza prin: creşterea distanţei între alveolă şi capilar (edem pulmonar), scăderea suprafeţei alveolo-capilare (emfizem, rezecţii pulmonare), reducerea timpului afectat difuziunii prin creşterea vitezei de circulaţie (fibroza pulmonară).

Tablou clinic

Manifestări respiratorii

- Dispneea se manifestă subiectiv la copilul mare prin senzaţia de lipsă de aer şi obiectiv prin prezenţa sindromului de luptă (datorită participării musculaturii respiratorii accesorii): bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal, subcostal, suprasternal (în funcţie de sediul obstacolului).

Tipurile principale de dispnee sunt:

- dispneea obstructivă cu bradipnee (la sugari poate fi cu tahipnee). Sediul obstrucţiei poate fi bănuit în funcţie de caracterul dispneei obstructive:
- dispnee inspiratorie în caz de obstacol supratraheal;
- dispnee mixtă in caz de obstacol traheal;
- dispnee expiratorie în caz de obstacol subtraheal.
- dispneea cu tahipnee, asociată sau nu cu semne de insuficienţă cardiacă de etiologie pulmonară sau extrapulmonară.
- dispnee "sine materia", cu modificări de ritm şi amplitudine a respiraţiei, dar cu absenţa sindromului de luptă şi examen cardio-pulmonar normal (intoxicaţie salicilică, acidoză, hipertensiune intracraniană).

În stadiul final al IRA apare respiraţia periodică, bradipnee apoi apnee.

- Cianoza arată o scădere a saturaţiei arteriale în oxigen sub 85-75%. Ea nu apare sau este discretă la copiii cu anemie severă.
- Dispariţia tusei arată încărcarea traheobronşică (bronhoplegie edematoasă) şi este semn de mare gravitate.

Manifestări cardiovasculare

Suferinţa miocardică apare datorită hipoxemiei, hipercarbiei şi acidozei. În faza iniţială apare hipertensiune arterială, ulterior hipotensiune şi în final colaps. De asemenea, hipoxia şi hipercarbia determină iniţial tahicardie sinusală, iar în final bradicardie şi uneori tulburări de ritm cardiac până la fibrilaţie ventriculară.

Manifestări neuropsihice

Hipoxemia determină agitaţie psiho-motorie, tulburări de memorie, stare confuzională, ameţeli, tulburări de vedere şi tardiv: somnolenţă, convulsii, comă. Hipercarbia determină cefalee intensă, somnolenţă, tremurături musculare, comă, deces.

Alte manifestări asociate

- tegumente roşii şi calde, cu hipersudoraţie (semn de hipercarbie);
- semne digestive: inapetenţă, hipersecreţie gastrică acidă, ileus paralitic;
- manifestări renale: oligurie.

Investigaţii paraclinice

Analiza gazelor arteriale şi statusul acido-bazic sunt indicatorii definitorii ai schimburilor gazoase. În majoritatea situaţiilor gazele capilare aproximează îndeaproape valorile arteriale. Dacă nu se poate recolta sânge arterial sau capilar, se pot utiliza pH-ul şi P CO_2 din sângele venos; la pacienţii cu o bună perfuzie P CO_2 este cu 5-10 mm Hg mai mare, iar pH-ul este uşor scăzut faţă de valorile arteriale. $PaCO_2$ reprezintă cea mai bună metodă de măsurare a unei respiraţii adecvate. În IRA concentraţia bicarbonatului seric este uşor crescută, iar pH-ul arterial scade. Dacă $PaCO_2$ rămâne crescut, sau creşte uşor atunci rinichii conservă bicarbonatul, ceea ce

duce la creşterea nivelului seric al acestuia, iar pH-ul arterial rămâne aproape de normal sau se normalizează. "Compensarea" renală începe în decurs de o zi de la instalarea IRA.

Hemoleucograma completă poate fi utilă. Policitemia sugerează hipoxemie cronică.

Ionograma serică poate evidenţia anomalii electrolitice, care pot contribui la slăbiciune musculară: hipopotasemia, hipocalcemia şi hipofosfatemia pot afecta contractilitatea musculară.

Pot fi necesare teste toxicologice.

Electrocardiografia poate fi utilă în evidenţierea unor cauze cardiovasculare ale IRA. De asemenea poate evidenţia tulburările de ritm induse de hipoxemie şi acidoză.

Studiile imagistice

- Radiografia laterală si anteroposterioară a regiunii cervicale poate evidenţia prezenţa unui corp străin radioopac, sau a ţesuturilor moi care îngustează lumenul căii aeriene (epiglotită);
- Radiografia toracică poate furniza date importante: boală pulmonară focală sau difuză (pneumonie), hiperinflaţie bilaterală (astm bronşic), expansiune pumonară asimetrică (obstrucţie bronşică), revărsat pleural, cardiomegalie. Absenţa modificărilor radiologice, în prezenţa hipoxemiei poate sugera o malformaţie cardiacă cianogenă, hipertensiune pulmonară sau embolie pulmonară.
- Fluoroscopia poate evalua mişcările diafragmului şi leziunile obstructive dinamice ale căilor aeriene intratoracice şi extratoracice.
- Tomografia computerizată (CT), Imagistica prin Rezonanţă Magnetică şi/sau Angiografia pot evidenţia anomalii ale ţesuturilor profunde, leziuni osoase sau anomalii vasculare.

Lavajul bronhoalveolar este utilizat pentru identificarea anumitor agenţi infecţiosi patogeni şi pentru a ghida terapia antimicrobiană la copiii a căror stare s-a deteriorat în timpul tratamentului.

Biopsia pulmonară este indicată la pacienţii la care lavajul bronhoalveolar nu a evidenţiat un agent patogen, mai ales la copiii imunocompromişi; poate evidenţia specii de *Aspergillus* sau *Pneumocystis jirovecii*. De asemenea poate fi utilă în diagnosticarea sarcoidozei sau a altor afecţiuni granulomatoase.

Alte teste

- Electromiografia poate ajuta la stabilirea etiologiei slăbiciunii musculare;
- Bronhoscopia poate evidenţia anomalii anatomice sau prezenţa de corpi străini;
- Puncţia pleurală este utilizată la pacienţii cu revărsat pleural; din lichidul pleural se dozează nivelul de proteine, trigliceride, celularitatea;
- Probele funcţionale respiratorii diferenţiază între afecţiunile obstructive şi restrictive.

Tratament

Managementul IRA începe cu determinarea etiologiei subiacente. Concomitent cu susţinerea funcţiei respiratorii şi asigurarea unei oxigenări tisulare adecvate trebuie iniţiate şi intervenţiile specifice pentru corectarea cauzei IRA. De exemplu, unui pacient cu status astmaticus i se administrează oxigen suplimentar pentru tratarea hipoxemiei, dar se admninstrează şi corticosteroizi şi medicamente beta-agoniste pentru tratarea condiţiei subiacente.

Măsuri generale în IRA

- Internarea în secţia de terapie intensivă pediatrică pentru monitorizare şi tratament specializat;
- Corectarea tulburărilor electrolitice care induc slăbiciunea musculară (hipopotasemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie);

- Este interzisă administrarea de substanţe deprimante respiratorii la pacienţii cu IRA neintubaţi;
- Aport caloric suplimentar;

Oxigenoterapie

Indicaţii:

1. Cianoză
2. $PaO_2 \leq 50$ mm Hg, $SaO_2 \leq 80\%$

Metodă

1. Concentraţia oxigenului
   a. De rutină, concentratia este de 40-60%,
   b. Orientare clinică: concentraţie cu 25% mai mare decât cea la care a dispărut cianoza,
   c. Orientare paraclinică: concentraţie de oxigen pentru menţinerea unei PaO_2 în limite normale sau aproape normale (70-100 mm Hg).
2. Oxigen umidificat (prin barbotare în apă)
3. Administrare:
   a. La prematur: incubator;
   b. La nou-născut, sugar, copil mic: izoletă;
   c. La toate vârstele: canulă nazală, cateter nazo-faringian, mască, cortul de faţă, cu aparatul de ventilaţie artificială;
   d. Modalităţi de excepţie:

- oxigenoterapia hiperbară: în intoxicaţia cu CO, embolie gazoasă, infecţii severe cu floră anaerobă;
- oxigenoterapie prin membrană extracorporeală (ECMO): în hipoxemia refractară la alte metode de corectare.

Ameliorarea ventilaţiei

- Permeabilizarea căilor respiratorii:

1. Combaterea obstrucţiei cavităţii bucofaringiene
   a. Pipă orofaringiană: depărtează baza limbii de peretele posterior al faringelui;
   b. Poziţie de decubit ventral: la bolnavul în comă favorizează drenarea secreţiilor şi degajarea hipofaringelui de baza limbii;
   c. Aspirarea mecanică a secreţiilor.
2. Combaterea obstrucţiei laringelui
   a. Corticosteroizi pe cale sistemică, adrenalină subcutan sau pe cale inhalatorie (în laringita obstructivă);
   b. Intubarea traheală, traheostomie în laringita obstructivă, malformaţii, tumori;
   c. Extragerea corpului străin prin laringoscopie directă.
3. Combaterea obstrucţiei traheo-bronşice
   a. Îndepărtarea secreţiilor: tuse terapeutică prin stimularea reflexului de tuse, fluidificarea sputei (hidratare, umidificarea aerului), fizioterapie toracică (drenaj postural, percuţie, vibromasaj), aspiraţia mecanică a secreţiilor după intubaţie traheală sau traheostomie;
   b. Combaterea bronhospasmului şi a edemului:
      - Corticosteroizi pe cale sistemică;
      - Bronhodilatatoare pe cale sistemică sau inhalatorie.

Ventilaţia mecanică:

1. Indicaţii:
   a. Ventilaţie alveolară inadecvată: apnee, bradipnee severă, $PaCO_2$ > 60 mm Hg;
   b. Deficit de oxigenare arterială: PaO_2 < 50 mm Hg (în condiţii de administrare de oxigen 100%);
2. Parametri iniţiali
   a. Frecvenţă respiratorie corespunzătoare vârstei;
   b. Volum curent (*tidal volum*): 10-15ml/kg;
   c. Raport inspir/expir=1/2.
3. Ajustarea concentraţiei oxigenului şi a parametrilor ventilatorului pentru a menţine gazele sanguine în limite normale sau aproape normale.
4. Complicaţiile ventilaţiei mecanice
   a. Barotraumă: pneumotorace, pneumomediastin, emfizem subcutanat;
   b. Scăderea debitului cardiac, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare.

Terapii adjuvante pentru hipoxemia severă

1. Inhalarea de oxid nitric: ameliorează raportul V/P prin creşterea fluxului de sânge pulmonar spre zonele bine ventilate.
2. Administrea exogenă de surfactant, pentru menţinerea deschisă a alveolelor pulmonare, prin scăderea tensiunii superficiale (în boala membranelor hialine, la nou-născuţii prematuri).
3. Suprimarea cauzelor de distensie abdominală: evacuarea ascitei, tratamentul meteorismului, aspiraţia gastrică, evitarea poziţiilor ce îngreunează respiraţia.
4. Evacuarea revărsatelor lichidiene (hidrotorax, chilotorax, pleurezii) sau gazoase (pneumotorax, pneumomediastin).

Alte măsuri terapeutice

1. Optimizarea debitului cardiac: debitul cardiac redus poate impune aport volemic cu albumină umană sau plasmă proaspătă congelată 5-10 ml/kg, iar dacă se menţine scăzut poate fi necesar suport inotrop pozitiv (Dobutamină).
2. Reducerea aportului lichidian la 50-70% din necesităţile zilnice.
3. Tratamentul edemului cerebral care însoţeşte frecvent hipoxemia severă

Corecţia tulburărilor acidobazice: acidoza metabolică impune corectarea doar când pH-ul este sub 7,15-7,20. În stările grave, cu hipoxemie severă se poate administra şi fără determinarea gazelor sanguine (corectare cu 1-2 mEq $NaHCO_3$/kg iv foarte lent cu soluţie 42‰).

XI.2. SINDROMUL DE DESHIDRATARE ACUTĂ

Asist. Univ. Dr. Otilia-Elena Frăsinariu
Dr. Cristina Mandric

Definiție

SDA reprezintă una din cele mai frecvente urgențe pediatrice, în special la vârsta de sugar și copil mic. Este datorat unei reduceri rapide a volumului efectiv circulant, asociat cu modificări variabile ale electroliților. Cea mai frecventă etiologie este afectarea gastrointestinală, respectiv gastroenterita acuta infecțioasă. Nerecunoașterea rapidă și lipsa intervenției precoce crește riscul de evoluție nefavorabilă spre șoc hipovolemic și/sau insuficiență organică.

Fiziopatologie

Există anumite **particularități** ale metabolismului hidroelectrolitic al copilului, atât în raport cu adultul, cât și în funcție de categoria de vârstă (prematur/nou născut/sugar/copil mare).

- necesar de lichide relativ mai mare (ml/kgc) comparativ cu adult;
- au un procent mai mare ca și conținut de apă (total fluide corporale – 70-80%);
- o suprafață corporală relativ mai mare;
- rata metabolică crescută, rezerve de energie relativ mici (în special NN, copii cu patologii asociate), ceea ce îi face dependenți de administrarea de glucoză;
- pierderi de apă prin perspirație insensibilă sunt mai mari la vârstele mici;
- imaturitatea funcției de concentrație renală la vârste mici;
- orice copil bolnav prezintă risc de hiponatremie din cauza nivelurilor ridicate de ADH (6 -9); soluțiile hipoosmolare cresc acest risc.

Etiologie

I) Piederi

a) Vărsături

- **SNC –** meningite, HIC, varsături psihogene;
- **GI –**gastoenterite, peritonite, stenoză de pilor, toxicitate medicamentoasă/ciuperci;
- **Endocrine –** CAD, hipoplazia adrenală congenitaă, criza Addisoniană.

b) Diaree

- GI: Gastroenterita, malabsorbtie, sindrom de colon iritabil, invaginație, sindrom de intestin scurt, etc
- Endocrine: tireotoxicoză, enteropatie diabetică, hipoplazia adrenală congenitală, criza Addisoniană;

c) **Diureză excesivă**

- **afectare renală:** infecții, insuficiență renală –faza poliurică, acidoză tubulară renală;
- **afectare endocrină:** diabet insipid /diabet zaharat;
- **medicamente**: diuretice.

d) Pierderi cutanate/pulmonare

- perspirație marcată : ex. febră, șoc caloric;
- transpirații excesive : mucoviscidoză;
- arsuri;

e) **alte pierderi**

- în spațiul III;
- hemoragii.

II) Aport insuficient

- refuzul alimentației: stomatite, afecțiuni neuropsihice;
- greșeli alimentare, neglijență;
- come de diferite etiologii.

Clasificare

În funcție de severitatea deshidratării, apreciată prin importanța pierderii ponderale (%), avem SDA ușor, mediu şi sever (Tabel 11.1).

Tabel 11.2. Deficit estimativ de lichide

Severitate	Sugari (greutate < 10 kg)	Copii (greutate >10 kg)
Deshidratare ușoară	5% sau 50 mL/kg	3% sau 30 mL/kg
Deshidratare moderată	10% sau100 mL/kg	6% sau 60 mL/kg
Deshidratare severă	15% sau 150 mL/kg	9% sau 90 mL/kg

În funcţie de modificările natremiei, deshidratarea poate fi Izo/hipo/hiper natremică (Tabel 11.2).

a. *Deshidratare izonatremică*
   - cea mai frecventă formă de deshidratare din BDA;
   - deshidratare din sectorul extracelular;
   - lichidele pierdute pe cale digestivă au osmolaritate similară mediului intern.

b. *Deshidratare hiponatremică (hipotonă)*
   - deshidratare extracelulară accentuată sau semne de deshidratare extracelulară severă plus hiperhidratare intracelulară;
   - tablou clinic: - absenţa setei, cu sau fără febră;
     - diureză păstrată;
     - colaps hipovolemic precoce, sever;
     - semne neurologice: letargie, comă, convulsii.

c. *Deshidratare hipernatremică (hipertonă)*
   - deshidratarea intracelulară şi extracelulară – manifestate prin semne de deshidratare extracelulară minimă şi semne neurologice precoce
   - tablou clinic : - sete vie (hiperosmolaritate);
     - febră;
     - colaps instalat tardiv; hipotensiunea arterială şi tahicardia sunt moderate;
     - scădere ponderală importantă;
     -semne neurologice precoce şi severe: convulsii, hipertonii, hiperexcitabilitate, comă.

Tabel 11.3. Parametrii volumetrici și electrolitici ai deshidratării

	Deshidratare izonatremică	Deshidratare hiponatremică	Deshidratare hipernatremică
Na plasmatic	132-145 mEq/l	<130 mEq/l	>150 mEq/l
Volumul LEC	scazut	foarte scazut	mult scazut
Volumul LIC	pastrat	usor crescut	mult scazut
Raportul pierderi Na/apa	egale	predominant Na	predominant apă

Diagnostic

A) Anamneza

Obiectivul anamnezei și a examenului clinic este de a determina severitatea și etiologia afecțiunii copilului. Clasificarea corectă a gradului de deshidratare în ușoară, moderată și severă permite o terapie adecvată și ajutarea pacientului în timp util. Obținerea unui istoric complet de la parinți sau aparținători este importantă deoarece oferă date despre tipul de deshidaratare. Medicul în urgență trebuie să fie atent la aceste detalii.

Următoarele date trebuie luate în considerare în istoricul pacienților cu deshidratare:

- pierdere în greutate;
- febră;
- apetit;
- aportul de lichide: volumul, tipul (hipertonice sau hipotonă) și frecvența;
- varsături - frecvență, volum, bilos/nebilios, hematemeză;
- emisia de scaun, frecvență, consistență, prezența de sânge sau mucus în materiile fecale;
- diureza: inclusiv frecvența emisiei (ultimul scutec umed), diluată sau concentrată, hematurie;
- contact cu persoane bolnave: în special gastroenterite, frecventare gradinițe/creșe;
- boli cronice: fibroză chistică, diabet, hipertiroidism, afecțiuni renale;
- utilizare recentă de antibiotic;
- posibilă ingestie de diverse toxice/medicamente.

B) Examenul clinic

Pe baza unei analize sistematice, Steiner și colab. a constatat că semnele cele mai utile pentru recunoașterea deshidratării sunt:

- timpul de reumplere capilară anormală;
- diminuarea elasticității pielii;
- patern respirator anormal.

Examenul fizic complet poate ajuta atât la determinarea cauzei care a determinat starea de deshidratare a pacientului, cât și în definirea severității acesteia. Evaluarea clinică a severității determină modul de management al cazului. În general, semnele fizice de deshidratare au o precizie și acuratețe slabă. Mai degrabă decât să încercăm să atribuim un procent exact de deshidratare, trebuie stabilit gradul de deshidratare și să acționăm în funcție de acesta.

Tabel 11.4. Semne clinice de deshidratare

Simptom/Semn	Deshidratare ușoară	Deshidratare moderată	Deshidratare severă
Nivel de conștiență	Alert	Letargic	Obnubilat
Umplere capilară	2 s	2-4 s	>4 s, extremități reci
Mucoase	Normale	Uscate	Uscate, crăpate
Lacrimi	Normal	Scăzute	Absent
Frecvență cardiacă	Puțin crescută	Crescută	Foarte crescută
Frecvență respiratorie /pattern*	Normal	Crescută	Crescută și amplă
Tensiune arterială	Normal	Normal, dar scade în ortostatism	Scazută
Puls	Normal	Filiform	Slab/neperceptibil

Turgor piele/pliu cutanat	Elastic	Diminuat	Persitent
Fontanelă	Normotensivă	Deprimată	Adâncită
Ochi	Normal	Adânciți	Foarte adânciți
Diureză	Scăzută	Oligurie	Oligurie/anurie
* cei mai buni indicatori ai statusului de hidratare			

Paraclinic

Deshidratarea gr.I nu necesită analize complementare.

În *deshidratarea gr.II / gr III* se impune:

- evaluare biologică standard: ionograma serică, parametrii ASTRUP, calciu, magneziu, glicemie, uree, lactat seric, hemoleucogramă completă, sumar urină;
- evaluare specială – pentru etiologie, după reechilibrare.

Evaluarea ultrasonografică a fost utilizată pentru a măsura raportul venă cavă inferioară/diametrul aortei și a fost dovedit a fi o măsură exactă a evaluării pierderii acute în greutate la copii cu deshidratare cauzate de gastroenterită.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul SDA trebuie să conțină:

a) Gradul deshidratării: Gr.I,II,III cu/fără șoc, cu/fără toleranță digestivă;
b) Intensitatea deshidratării: < 5, 5-10, >10%;
c) Topografic: intracelular/extracelular/mixt;
d) Forma osmolară: hipotonă/izotonă/hipertonă;
e) Tulburări acido-bazice: cu/fără acidoză, compensată/decompensată;
f) Funcție renală: cu/fără IRA funcțională prerenală.

Diagnostic diferențial

Între cauzele de deshidratare:

- cetoacidoză diabetică
- comă hiperglicemică hiperosmolară noncetozică
- șoc hipovolemic
- stenoză hipertrofică de pilor
- hipo/hiper natremie
- acidoză metabolică de alte etiologii.

Complicații

Complicațiile sunt datorate gradului important de deshidratare, cât și diagnosticului sau inițierii tardive a tratamentului. Ele pot fi:

- neurologice: - convulsii - hipo/hipernatremie;
  - leziuni neurologice: hematom subdural, tromboză venoasă cerebrală.
- renale : - IRA funcțională;
  - tromboză venoasă renală;
  - necroză corticală/papilară.

Tratament

Principii de tratament

1) terapia lichidiană – obiective:

a) restabilirea volumului circulant efectiv (corectarea hipovolemiei absolute/relative) cu soluții cristaloide (ser fiziologic 0.9%, soluție Ringer/Ringer lactat);

b) corectarea diselectrolitemiei (NaCl 58.4%, KCl 74.5%).

2) terapia medicamentoasă

a) creșterea presiunii de perfuzie;

b) ameliorarea capacității contractile a miocardului;

c) corectarea acidozei.

Deshidratare Gr.I, cu toleranță digestivă păstrată:

Tratamentul se afectuează la domiciliu, copilul fiind monitorizat de către medicul de familie/policlinică.

Rehidratare orală:

Indicații sunt reprezentate de deshidratarea ușoară și medie cu toleranță digestivă bună. Se folosesc soluțiile de rehidratare orală (ORS).

Cantități necesare:

- 50 ml/kgc/4 ore – SDA ușoară
- 100ml/kgc/4 ore – SDA medie

*pentru pierderi suplimentare: 10ml/kgc/scaun eliminat/sau volumul estimat al vărsăturii.

Tabel 11.5. Compoziția Soluției de Rehidratare Orală

Soluție	Carbohidrați (g/dL)	Sodiu (mEq/L)	Potasiu (mEq/L)	Base (mEq/L)	Osmolalitate
Pedialyte	2.5	45	20	30	250
Infalyte	3	50	25	30	200
Rehydralyte	2.5	75	20	30	310
WHO/UNICEF*	2	90	20	30	310
* Organizația Mondială a Sănătății/ Fondul Internațional pentru Urgențe ale Copiilor al Națiunilor Unite					

Deshidratare gr. II

A) *Cu toleranță digestivă*

Literatura de specialitate susține utilizarea de soluții de rehidratare orală la copilul moderat deshidratat. Rezultate similare au fost obținute în studii randomizate care au comparat ORS cu terapia intravenoasă de fluide, cu mai puține complicații și satisfacția mamei mai mare în grupul ORS. Mai mult decât atât, ORS poate fi inițiată de obicei mai devreme decât terapia cu fluide IV. Cu toate acestea, copiii trebuie să fie cooperanți și să aibă cadre medicale disponibile pentru a instrui și de a administra fluidele orale.

În cazul rehidratării orale, pacienții trebuie să primească aproximativ 50-100 ml /kgc timp de 2-4 ore, începand cu 5 ml la fiecare 5 minute. În cazul în care copilul poate tolera această cantitate și solicită mai multe lichide, cantitatea dată poate fi crescută treptat. Odată ce deficitul de lichid a fost corectat, părinții ar trebui să fie instruiți cu privire la modul de a înlocui pierderile de volum la domiciliu în cazul în care copilul continuă să aibă vărsături sau diaree.

La copiii care nu reusesc să primească ORS, trebuie administrat un bolus (20 ml/kg) de fluid izotonic intravenos. Aceasta poate fi considerat terapie de întreținere. Pe parcursul următoarelor câteva ore, pacientul poate fi din nou tatonat cu rehidratare orală. Dacă rehidratare orală este bine tolerată, terapia intravenoasă poate fi întreruptă.

B) Fără toleranță digestivă

Copiii cu deshidratare moderată pot necesita un tratament intravenos în cazul în care nu tolerează fluidele orale în ciuda rehidratării. Spitalizarea poate fi, de asemenea necesară pentru tratarea cauzei principale ce a determinat deficitul de fluid.

Deshidratare gr. III

Indicații rehidratare parenterală:

- Deshidatare gravă > 10%
- Șoc hipovolemic
- Deshidratare gr. II, dar fără toleranță digestivă

A. În primele 24 ore:

I. *În prima oră* se combate de urgență *colapsul cardio-vascular* - depleția volumică: 1-3 bolusuri soluție cristaloidă - SF 20 ml/kgc/bolus.

La copiii cu acces venos periferic dificil, se efectuază un acces intraosos sau central. Bolusurile de lichide trebuie repetate până la apariția semnelor vitale, de perfuzie, și reumplere capilară normală .

În cazul în care un pacient ajunge la 60-80 ml/kg în bolusuri cu solutii cristaloide izotone și starea acestuia nu s-a îmbunătățit în mod semnificativ, se iau în considerare alte cauze de șoc (de exemplu, sepsis, hemoragie, boli cardiace). În plus, se ia în considerare administrarea de vasopresoare și instituirea unei monitorizării avansate, cum ar fi un cateter vezical, presiune venoasă centrală și măsurarea saturației oxigenului venos amestecat.

Cu toate că recomandarea uzuală este de ser fiziologic pentru aceste bolusuri inițiale, este important de verificat nivelul de glucoză la pacienții letargici sau obnubilați.

Se tratează imediat hipoglicemia. Doza adecvată este de 0,25 g/kg iv (2,5 ml/kg de glucoza 10%).

- acidoza metabolică

  - calculul găurii anionice : Na-(Cl+HCO3) VN = 8-16mEq/l
  - calculul necesarului bicarbonat: NaHCO3- = EB/(NaHCO3- dorit - NaHCO3- actual) x greutatea x 0.3.

II. *Terapie de restaurare a volumului LEC:*

- **cantitatea de lichide din primele 24 ore = cantitatea de pierdere estimată + necesar lichidian/24 ore + pierderi ulterioare**

1. Deficit hidroelectrolitic

- deficit de apă: G (kg) x (%) procentul scăderii în greutate.

  În practică este greu de cunoscut corect greutatea anterioară debutului afecțiunii.
- deficit Na= deficit de apă x 80 mEq/l
- deficit K= deficit de apă x 30 mEq/l

2. Necesar hidroelectrolitic de întreținere

Necesar lichidian normal pe 24 /h

Tabel 11.6. Trei metode de calcul a necesităţilor de lichide	
Metoda 100/50/20: *În funcţie de suprafaţa corporală: 1500 ml/m^2/zi*	
Greutate (kg)	*Lichide*
0 – 10	*100 ml/kg/zi*
11 – 20	*1000 ml + 50 ml/kg/zi pentru fiecare kg >10 kg*
> 20	*150 ml + 20 ml/kg/zi pentru fiecare kg >20 kg*
Metoda 4/2/1	
Greutate (kg)	*Lichide*
0 – 10	*4 ml/kg/oră*
11 – 20	*40 ml +2 ml/kg/oră pentru fiecare kg >10 kg*
> 20	*60 ml + 1 ml/kg/oră pentru fiecare kg >20 kg*
Metoda pierderilor insensibile + alte pierderi	
400 – 600 ml/m^2/zi + diureza (ml) + alte pierderi (ml)	

Necesar electrolit /glucoză: Necesarul pe 24 ore se calculează în funcție de metoda utilizată: standard/dirijată.

În rehidratarea standard:
Glucoza = 6-8 g/kgc/24 ore
Na+ = 2-3 mEq/Kgc/24 ore
K+ = 2- 3mEq/Kgc/24 ore
HCO3 = 1-3 mEq/Kgc/ore

În rehidratarea dirijată:
Glucoza = 6-8 g/kgc/24 ore

Necesarul de electroliți se calculează în funcție de rezultatele ionogramei serice, respectiv parametrii ASTRUP.

Rația de întreținere acoperă pierderile fiziologice cu exprimare în caloriile necesare zilnic.

Deshidratarea izo/hiponatremică poate fi tratată cu ser fiziologic sau alte soluții izotonice. Obiectivul pentru ratele de corecție la acești pacienti, cu hiponatremie/ hipernatremie ar trebui să fie nu depasească 1 mEq/l/ h, pentru a preveni complicațiile devastatoare asupra SNC de corecție rapidă (mielinoliza centrală pontină și respectiv edem cerebral). Corecția completă a anomaliilor severe de sodiu, de obicei, ar trebui obtinută într-un interval mai mare de 24 de ore.

Deși un *deficit de potasiu* este prezent în toate cazurile de hipovolemie, de obicei nu este semnificativă clinic; foarte puțini pacienți cu deshidratare moderată necesită suplimentare de potasiu. Cu toate acestea, eșecul de a corecta hipokalemia în timpul repleției volemice poate avea ca rezultat hipokalemie semnificativă clinic. Se adaugă potasiu în perfuzie atunci când pacientul prezintă hipokaliemie documentată. Pentru toți ceilalți pacienți, se evită adăugarea de potasiu în perfuzie până când nu au trecut mai multe ore de rehidratare și pacientul prezintă diureză adecvată.

Copiii cu deshidratare severă, în special la cei cu *hipernatremie sau hiponatremie*, necesită terapie adecvată. Copiii cu status hiperosmolar sever, dereglările electrolitice severe sau insuficiență renală asociată poate necesită internare în terapie intensivă pediatrică.

Ritmul rehidratării

- *fără colaps* : 50% cantitate în primele 8 ore
  50 % în urmatoarele 16 ore
- *cu colaps* - 1-3 bolusuri SF în prima oră urmată/nu de Na HCO3 8.4% + G5%
  50% cantitate lichide + electroliți în primele 8 ore (se calculează și cantitatea din I-a oră)
  50 % cantitate lichide + electroliți în următoarele 16 ore.

Necesarul zilnic de lichide poate fi stabilit utilizand părți egale de glucoză 5% cu soluție salină. Pentru pacienții cu hiponatremie semnificativă sau hipernatremie, este preferabil să se utilizeze glucoză 5% în ser fiziologic. Glucoza este necesară deoarece acești pacienți au, în general, un grad important de cetoză .

B. În urmatoarele 24 ore:

- formă medie cu restabilirea toleranței digestive: se continuă reechilibrarea hidroelectrolitică orală și alimentație orală dietetică;
- forme severe - pev încă 24 ore: - nevoi bazale + 1/2 pierderi (G5%+ electroliți) + alimentație orală dietetică dacă s-a restabilit toleranța;

! ***maxim lichide 200ml/kgc/24 ore sau 1000ml/24 ore (sugar)***

Cazuri particulare:

- **Hiperpotasemie**
  - monitorizare, EKG: dacă există modificări electrice;
  - Gluconat Ca 10% - 0.5ml/kgc iv;
  - Bicarbonat Na+ 8.4% - 1ml/kgc iv;
  - Glucoză 5% tamponată cu insulină;
  - epurare extrarenală în hiperkaliemie severă refractară sau insuficiență renală acută asociată.
- **Convulsii**
  - oprirea crizei : Diazepam 0.3 mk/kgc iv;
  - căutarea cauzei: hipo/hipernatremie, edem cerebral, hipoglicemie, hipocalcemie, hematom subdural, etc.
- **Absența reluării diurezei**
  - diureza se reia dupa 4-6 ore de rehidratare. Daca nu se reia, există 2 posibilități:
    - copil încă deshidratat : se crește cantitatea de soluții perfuzate;
    - TA normală, fără semne de deshidratare: Furosemid 2mg/kgc iv.

    Dacă diureza nu se reia, se evaluează:
    - eventuală complicație renală (tromboză VR, tubulopatie acută, necroză corticală);
    - reconsideră aportul de lichide;
    - oprește administrarea de K+.

Parametrii de monitorizare în timpul rehidratării

- *clinic:* semnele de deshidratare, starea de constiență, hemodinamică, complicații, TA orar, greutate la 3-4 ore, evaluare pierderi;
- *paraclinic:* ionograma, ASTRUP la 6-12 ore, hemoleucogramă, uree, creatinină la 24 ore.

X1.3. ȘOCUL ÎN PEDIATRIE

Asist. Univ. Dr. Violeta Ștreangă

Definiția stării de șoc

Şocul este o stare patologică caracterizată prin incapacitatea sistemului circulator de a asigura perfuzia tisulară adecvată, având ca rezultat hipoxia celulară. Insuficienţa circulatorie acută este principala tulburare hemodinamică ce stă la baza instalării şocului.

Fiziopatologie

Tulburarea fiziopatologică centrală, comună tuturor tipurilor de şoc, o constituie dezechilibrul dintre necesităţile tisulare de oxigen şi aport. Perfuzia tisulară este insuficientă pentru a menţine aportul normal de oxigen şi nutrienţi la ţesuturi şi pentru a elimina produşii de metabolism celular.

Scăderea tensiunii arteriale secundar insuficienţei circulatorii acute determină activarea mecanismelor compensatorii neurohormonale pentru corectarea hipotensiunii arteriale (şoc compensat):

Activarea sistemului simpatic, rezultând:

- tahicardie si inotropism pozitiv, cu creşterea debitului cardiac;
- vasoconstricţie venoasă şi arteriolară, limitând scăderea valorilor tensionale;
- redistribuirea fluxului sanguin de la nivelul circulației splahnice, musculare şi cutanate către circulația cerebrală și cardiacă.

Reconstituirea volumului plasmatic cu ajutorul sistemelor hormonale renină-angiotensină şi ADH (retenţie hidrosodată).

Depăşirea mecanismelor compensatoare determină evoluţia spre şoc decompensat, caracterizat prin: hipoperfuzie, hipoxie tisulară, metabolism anaerobiotic, eliberarea de substanţe vaso- sau cardioactive care agravează insuficienţa circulatorie, cu repercusiuni asupra tuturor organelor și apariţia disfuncţiei multiple de organ.

La nivel tisular, scăderea perfuziei în unele capilare produce diminuarea suprafeței capilare disponibile pentru schimb. Alterarea schimburilor sânge/țesuturi a principalilor nutrienţi determină acumularea în spațiul interstițial a unor elemente, cum ar fi ionul de hidrogen, lactatul și alți metaboliți.

Persistența ischemiei tisulare conduce la apariția leziunilor celulare hipoxice și se însoțește frecvent de o reacție inflamatorie sistemică susceptibilă de a antrena sau de a agrava leziunile viscerale. Astfel, la nivel celular, hipoperfuzia determină apariţia disoxiei - insuficiența respiratorie celulară, care va duce la oprirea funcționarii fosforilarii oxidative, cu sinteză defectuoasă a ATP şi apariția unei crize energetice celulare. Este stimulat astfel metabolismul anaerobiotic, cu producerea de lactat. Celulele distruse eliberează în sânge substanţe vasodilatatoare, proteolitice şi toxice. Leziunile tisulare s-ar datora anomaliilor de perfuzie și efectului citotoxic direct al unor mediatori inflamatori.

Alt factor care participă la scăderea perfuziei tisulare în stările de şoc îl reprezintă alterarea endoteliului vascular sub acţiunea mediatorilor inflamatori. Astfel, edemul și descuamarea celulelor endoteliale, adeziunea plachetară și leucocitară și formarea de trombi intravenos participă la reducerea perfuziei tisulare.

Consecinţele viscerale ale insuficienţei circulatorii acute sunt:

- Plămân: sindrom de detresă respiratorie acută: edem pulmonar lezional secundar modificărilor permeabilităţii capilare, cu transudare plamatică alveolo-interstiţială;
- Cord: insuficienţă cardiacă;
- Rinichi: insuficienţă renală acută, funcţională iniţial, ulterior organică;
- Creier: hipoxie cerebrală cu alterarea stării de conştienţă;
- Ficat: diminuarea funcţiilor de sinteză şi epurare;
- Tub digestiv: ulceraţii „de stress", cu hemoragie şi necroză digestivă;
- Sânge: leucopenie, trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată;
- Metabolism: diminuarea utilizării glucidelor şi lipidelor, catabolism proteic, acidoză metabolică.

Recunoașterea stării de șoc

I. SEMNE CLINICE

Tabloul clinic al unei stări de şoc reuneşte următoarele semne clinice:

a) semne de adaptare:
   - tahicardie discordantă cu febra, ca răspuns simpatic;
   - polipnee, cu rolul de a menţine saturaţia în oxigen şi de a compensa acidoza metabolică.

b) semne clinice de hipoperfuzie tisulară:
   - cutanate: - timp de recolorare capilară (TRC) alungit (normal: sub 3 secunde);
     - temperatura cutanată a aextremităţilor scăzută.
     - marmorare, tentă gri, paloare, cianoză a extremităţilor.
   - cerebrale: iritabilitate, tulburări de comportament, alterarea stării de conştienţă;
   - renale: oligurie-anurie; diureză sub 1 ml/kg/oră (pentru copiii cu greutate mai mică de 30 kg) sau sub 0,5 ml/kg/oră (pentru copiii cu greutate peste 30 kg);
   - puls periferic filiform (brahial, femural, sub 1 an vârstă); amplitudinea pulsului reflectă volumul de ejecţie (debitul cardiac) şi TA diferenţială;
   - hipotensiune arterială (scăderea TA cu mai mult de 2 DS pentru vâstă, sau TAs < (70 + 2 x vârsta în ani) - tardivă în şocul pediatric; absenţa sa nu exclude diagnosticul;
   - hipotonie generalizată.

c) semne legate de etiologie:
   - şoc hipovolemic: hemoragie, deshidratare, pierderi digestive, etc;
   - şoc cardiogenic: cardiomiopatii, valvulopatii, aritmiii, miocardite, intoxicaţii;
   - şoc obstructiv: tamponadă, embolie pulmonară, pneumotorax compresiv;
   - şoc vasoplegic (distributiv): sepsis, SIRS, anafilaxie, şoc neurogenic.

d) semne de insuficienţă de organ:
   - creier: confuzie, agitaţie, apatie, comă;
   - cord: insuficienţă cardiacă, aritmii;
   - plămân: hipoxie, tahipnee, detresă respiratorie, bradipnee;
   - ficat: encefalopatie, icter, tulburări clinice de coagulare;
   - rinichi: oligurie, anurie.

II. SEMNE PARACLINICE

a) semne de anaerobioză:

– hiperlactatemie peste 2x valoarea normală. Nivelul normal al lactatului plasmatic este 1-2 mmoli/l. Creşterea sa în stări de şoc reflectă cu fiabilitate oxigenarea insuficientă şi pare a fi un criteriu predictiv de mortalitate.

- scăderea saturaţiei venoase centrale (ScvO2) < 70% (cateter venos central);

b) semne de insuficienţă – acidoză,

- hipoxemie, hipercapnie,
- retenţie azotată,
- trombocitopenie,
- citoliză hepatică, tulburări de coagulare, CID,
- creşterea enzimelor pancreatice.

Semne de gravitate:

- TA sistolică < 70 mmHg, TA diastolică < 40 mmHg;
- Hiperlactatemie > 4 mmol/l;
- Insuficienţe de organ.

Stadializare clinică:

- Şoc compensat:
  - TA normală pentru vârstă;
  - Tahicardie, marmorare, TRC alungit, extremităţi reci, puls periferic cu amplitudine scăzută, polipnee, conştienţă normală sau puţin alterată, oligurie;
- Şoc decompensat:
  - Hipotensiune arterială şi alterarea stării de conştienţă = stop cardio-respirator iminent;
  - Tahicardie importantă, tahipnee, puls filiform, paloare, marmorare, cianoză periferică, TRC foarte alungit, oligo-anurie.

Tratament

Tratamentul şocului este simptomatic şi etiologic şi trebuie administrate simultan.

Tratamentul simptomatic se adresează tuturor tipurilor de şoc şi are ca obiective:

- restabilirea echilibrului între necesarul de oxigen şi aport;
- asigurarea supravieţuirii până ce tratamentul etiologic devine eficient;
- prevenirea insuficienţelor de organ.

Pentru a restabili o presiune de perfuzie tisulară suficientă, este necesară menţinerea presiunii arteriale medii > 45 mm Hg până la vârsta de 1 lună, > 50 mm Hg până la vârsta de 2 ani, respectiv > 60 mm Hg până la vârsta de 10 ani, PAM fiind determinantul principal al presiunii de perfuzie a organelor.

A) **Tratamentul simptomatic** cuprinde:

1. asigurarea permeabilitaţii căilor respiratorii şi administrarea de oxigen pentru a asigura un transport arterial de oxigen suficient. Avantajele ventilaţiei artificiale:
   - asigură schimburile gazoase;
   - scade postsarcina ventriculului stâng şi diminuă efortul acestuia;
   - pune în repaus musculatura respiratorie, diminuând consumul de oxigen.
2. restaurarea şi optimizarea volemiei, cu soluţii cristaloide sau coloide. Scop:

- creşterea debitului cardiac;
- ameliorarea perfuziei capilare prin creşterea volumului plasmatic;
- evitarea stopului cardio-circulator prin prăbuşirea brutală a returului venos.

3. medicaţia inotropă şi vasoactivă. Toate stările de şoc se complică la un moment dat cu depresie cardiacă ce necesită medicaţie vasoactivă: catecolamine - agenți vasoactivi care au diferite efecte: alfa și/sau beta-adrenergice şi dopaminergice, care susțin și mențin buna funcționare a pompei cardiace:
   - adrenalina, alfa şi beta-stimulant, creşte contractilitatea şi frecvenţa cardiacă şi produce vasoconstricţie arteriolară şi venoasă. Doza: 0,05-1 μg kg/minut;
   - noradrenalina (norepinefrina), are efect alfa predominant, produce vasoconstricţie arteriolară şi venoasă; doza:0,01 – 2 μg /kg-minut;
   - dopamina, a cărei acţiune cardiovasculară este variabilă în funcţie de doză:
     - 2-5 μg/kg/minut – vasodilataţie la nivelul circulaţiei viscerale şi renale (efect δ);
     - 5-10 μg/kg/minut – creşterea contractilităţii şi frecvenţei cardiace (efect β);
     - de la 10 μg kg/minut – vasoconstricţie arteriolară şi venoasă (efect α);
   - isoprenalina şi dobutamina, care au efect beta predominant, provoacă creşterea contractilităţii şi a frecvenţei cardiace şi vasodilataţie. Doza: 5-20 μg/kg/minut pentru dobutamină, respectiv 0,01-0,2 μg/kg/minut pentru isoprenalină.

B) Tratamentul etiologic

Se adresează cauzei declanşatoare şi trebuie să fie precoce şi adaptat.

- ✓ Şoc hipovolemic: - restaurarea volemiei
  - vasopresoare dacă hipotensiunea persistă în pofida hidratării
- ✓ Şoc hemoragic: - restaurare volemică
  - oprirea hemoragiei
  - urgenţă majoră: sânge grup 0 Rh negativ
  - concentrat eritrocitar 10-20 ml/kg
  - vasopresoare dacă hipotensiunea persistă
- ✓ Şoc cardiogenic: -ecocardiografie în urgenţă!
  -presarcină crescută (hepatomegalie, jugulare turgescente, raluri crepitante): restricţie hidrică şi furosemid
  - antiaritmice la nevoie
  - dobutamină şi dopamină dacă şocul persistă
- ✓ Şoc obstructiv: - pneumotorax sub tensiune: exuflaţie, apoi drenaj pleural
  - tamponadă cardiacă: puncţie pericardică, drenaj pericardic
- ✓ Şoc septic: - a se vedea în cele ce urmează.
- ✓ Şoc anafilactic: - a se vedea în cele ce urmează.

Tratament inițial – conduita în urgență a stărilor de șoc

- Asigurarea libertăţii căilor aeriene.
- Oxigen pe mască 100% (10-15 litri/min), pentru a asigura o ventilaţie eficientă: SaO2 peste 95% ; la nevoie, intubaţie orotraheală şi ventilaţie asistată.
- Obţinerea cel puţin a unui abord vascular:
  - periferic, pentru şocul compensat

- central, sau intraosos, pentru şocul decompensat

- Monitorizarea parametrilor vitali : FR, FC, puls, TA, SaO2, temperatură, diureză.
- Se recoltează sânge pentru investigaţii hematologice, biochimice şi hemoculturi (şoc septic).
- Umplere volemică: în absenţa semnelor de insuficienţă cardiacă congestivă (hepatomegalie, raluri crepitante, zgomot de galop) : bolus NaCl 0,9% 20 ml/kg iv/io (maxim 500 ml) care se poate repeta la nevoie.
- Reevaluare clinică înainte de fiecare bolus, obiectivele fiind:
    - Revenirea stării de conştienţă
    - Scăderea frecvenţei cardiace
    - Corectarea hipotensiunii arteriale
    - Reluarea diurezei

ȘOCUL SEPTIC

La copil, șocul septic rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, ultima atingând 15-25 % în țările dezvoltate, în pofida progreselor terapeutice din ultimele decenii. Rapiditatea instituirii tratamentului este un factor primordial al prognosticului, fiecare oră de întârziere a umplerii vasculare sau a tratamentului inotrop crescând mortalitatea cu 43%.

Etiologie

Stările septice grave pot apărea la subiecţi imunocompetenţi (purpura fulminans) sau imunodeficienţi (deficite immune congenitale sau câştigate), la cei cu diverse comorbidităţi (malformaţii cardiace sau urinare), politraumatizaţi sau internaţi în reanimare.

Infecţiile care sunt la originea unui sepsis sever la copil, fie comunitare, fie nosocomiale, sunt, în ordine descrescătoare, următoarele:

- infecţiile respiratorii (37%),
- bacteriemiile primitive (25%),
- infecţiile genito-urinare (pielonefrite acute, etc),
- infecţiile abdominale (peritonite),
- infecţiile pielii şi ale ţesuturilor moi (dermite, fasceite necrozante),
- infecţii ale SNC (encefalite, meningite),
- endocardita.

În funcţie de vârstă, germenii cel mai frecvent întâlniți sunt:

- de la naştere până la vârsta de 3 luni : Streptococul de grup B, E. Coli, Listeria monocytogenes, responsabili de infecţii neonatale tardive - prin transmitere verticală, sau de infecţii neonatale secundare – prin transmitere orizontală.
- între 3 luni şi 2 ani: Streptococcus Pneumoniae, Neisseiria meningitidis, Haemophilus influenzae tip B; focarele infecţioase sunt, în principal, bronhopulmonare şi neuromeningee, adesea complicaţii a unei infecţii ORL;
- după vârsta de 2 ani: Streptococcus pneumoniae, Neisseiria meningitidis, diferite enterobacterii, Staphylococcus aureus şi Streptoccocus beta-hemolitic de grup A.

Infecțiile fungice ocupă un loc preponderent la imunodeprimați, iar în 20-30% din cazuri infecția rămâne neidentificată.

Fiziopatologie

Asemenea tuturor stărilor de şoc, şocul septic este caracterizat de disoxie - dezechilibru între necesarul tisular de oxigen şi aport, responsabilă de metabolismul anaerobiotic şi de disfuncţia celulară.

Survenirea şocului septic depinde de caracteristicile microorganismului în cauză (patogenitate, inocul, sensibilitatea la antibiotice), dar şi de cele ale gazdei (vârstă, predispoziţie genetică, imunodeficienţe înnăscute sau dobândite, intensitatea răspunsului anti-inflamator, comorbidităţi). Ca şi la adult, caracteristicile individuale ale fiecărui copil pot influenţa prognosticul şocului septic.

Se consideră că apariţia șocului septic se datorează unui răspuns antiinflamator excesiv în raport cu focarul infecţios inițial și cu stimularea inflamatorie localizată. Astfel, şocul septic este consecința extensiei la întregul organism a mecanismelor locale de apărare activate pentru a limita infecția. Principalele celule efectoare sunt celulele endoteliului vascular și leucocitele. Răspunsul adecvat depinde de o bună comunicare între răspunsul imunitar înnăscut, sistemul complement, activarea coagulării și sistemul neuroendocrin.

În timpul invaziei organismului de către un agent patogen, recunoaşterea moleculelor particulare activează răspunsul imunitar înnăscut, declanşând un răspuns antiinflamator. Principalele molecule active sunt lipopolizaharidele care formează peretele extern al bacteriilor gram negative și peptidoglicanii sau exotoxinele pentru bacteriile gram pozitive. „Funcția de percepție" a sistemului imunitar înnăscut este asigurată de receptorii membranari (Toll Like Receptors, CD14, CD11/CD18 etc) sau de receptorii solubili (CD14 solubili, LPS Binding Protein). Recunoaşterea moleculelor active declanşează activarea mediatorilor pro şi antiinflamatori care limitează multiplicarea bacteriană prin inducerea de febră sau accelerarea maturării leucocitelor (hiperleucocitoză). Activarea directă a complementului de către moleculele active conduce la sinteza de chemokine, opsonine și a unui complex de liză celulară care, alături de anticorpi, favorizează fagocitoza și liza bacteriană prin celulele efectoare (polimorfonucleare neutrofile, monocite/macrofage). Activarea endoteliului permite celulelor efectoare să migreze spre locul infecției.

Activarea coagulării este, de asemenea, o etapă importantă a răspunsului antiinfecțios. În cadrul unei infecții localizate ea permite limitarea infecției și favorizează extravazarea leucocitelor și încetinirea fluxului sanguin la nivelul endoteliului activat. În stările infecțioase generalizate și șoc septic, activarea coagulării (inițiată de producerea masivă de factor tisular) și inhibiția fibrinolizei conduc la formarea de microtrombi diseminați (coagulare intravasculară diseminată), modificand calitatea microcirculaţiei şi, astfel, extragerea de oxigen. Această deficiență energetică celulară, dacă este prelungită, duce la leziuni tisulare ireversibile și insuficienţe de organ. Ca și la adulți, riscul de deces în șocul septic este semnificativ crescut în prezența a trei insuficienţe de organ simultane.

Stadiile sepsisului

La Conferința de Consens din 2005 au fost definite diferitele stadii ale sepsisului la copil, începând de la sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS) până la șocul septic și sindromul de disfuncție multiorganică (Tabel 11.7).

Tabel 11.7. Definiția stărilor septice la copil	
SIRS (sindromul răspunsului inflamator sistemic)	prezenţa a două din criteriile următoare, din care obligatoriu una să fie modificarea temperaturii sau a numărului de leucocite : - febra > 38,5ºC sau hipotermie (sub 36ºC); - frecvenţa cardiacă: > 2 DS faţă de valorile corespunzătoare vârstei sau bradicardie (sub 1 an); - frecvenţa respiratorie: > 2 DS faţă de cea normală corespunzătoare vârstei sau ventilaţie mecanică ; - leucocitoză > 12000/mm sau leucopenie < 4000/mm.
Sepsis	SIRS + infecţie (dovedită sau suspectată).
Sepsis grav	sepsis asociat unei disfuncţii cardiovasculare sau unui sindrom de detresă respiratorie acută ori mai putin de două alte disfuncţii de organ.
Şoc septic	sepsis asociat unei disfuncţii cardiovasculare.

SIRS nu este sinonim cu infecţia; el a fost descris în diferite situaţii: pancreatite acute, boli inflamatorii, arsuri întinse, etc. Recunoașterea anomaliilor diferitelor variabile care definesc SIRS presupune cunoașterea valorilor anormale la copil (Tabel 11.8.).

Tabel 11.8. Valorile ce definesc sindromul răspunsului inflamator sistemic la copil în funcție de vârstă

Vârsta	Frecvența cardiacă (b/min)		Frecvența respiratorie	Tensiunea arterială sistolică	Globule albe
	Tahicardie	Bradicardie	Nr.resp/min	(mmHg)	X10 ^{3}/mm^3
1 lună-1 an	> 180	< 90	> 34	<75	> 17,5 sau <5
2-5 ani	> 140	-	> 22	< 74	> 15,5 sau < 6
6-12 ani	> 130	-	> 18	< 83	> 13,5 sau < 4,5
13-18 ani	> 110	-	> 14	< 90	> 11 sau < 4,5

Disfuncția cardiovasculară este definită prin persistenţa următoarelor simptome în pofida umplerii vasculare ce depășește 40 ml/kg într-o oră:

- hipotensiune sau presiune arterială sistolică mai mică cu 2 DS pentru vârstă, **sau**
- necesitatea de a administra cel puțin un produs vasoactiv, **sau**
- prezența a două semne de hipoperfuzie (lactatemie >2 x valoarea normală, acidoză cu deficit de baze > 5 mmol/l, diureza < 0,5 ml/kg/oră, timpul de recolorare capilară > 5 secunde, diferența între temperatura centrală și temperatura periferică > 3ºC).

Spre deosebire de adult, hipotensiunea nu este necesară pentru diagnosticul șocului septic la copil, deoarece ea este un semn tardiv și martor al decompensării șocului. Semnele de șoc rece sau șoc cald permit evocarea diagnosticului de șoc septic înaintea apariției hipotensiunii arteriale (Tabel 11.4.).

Tabel 11.9. Diferența între șocul cald și șocul rece		
	Șoc rece	**Șoc cald**
Timp de recolorare capilară	> 2 secunde	Imediat
Puls periferic	Slab	Bine perceptibil
Marmorare	Prezentă	Absentă

Diagnosticul de şoc septic se stabileşte clinic (a se vedea semnele clinice de şoc), examinarea realizându-se cu copilul dezbrăcat complet, indiferent de vârstă.

Examene paraclinice

Cea mai importantă explorare paraclinică recomandată în caz de suspiciune de şoc septic este dozarea lactatemiei. Celelalte examene biologice au mic impact în prima oră de tratament al șocului septic, însă ele permit corecția anomaliilor hematologice, metabolice și electrolitice care contribuie la agravarea șocului. De asemenea, repetarea lor periodică alături de examenul clinic permite aprecierea răspunsului la tratamentul instituit.

Examene biologice utile:

- glicemia capilară iniţial, ulterior plasmatică; hipoglicemia este un factor de prognostic grav la copil şi în particular la sugar;
- hemoleucograma, formula leucocitară, bilanţul hemostazei, care pot releva: anemie, leucopenie, neutropenie sau leucocitoză importantă, trombocitopenie, CID;
- ionograma sanguină: hipo- sau hipernatremie în caz de deshidratare acută, hiperpotasemie în insuficienţa renală acută;
- ureea şi creatinina plasmatică: insuficienţă renală acută funcţională;
- gaze sanguine: acidoză metabolică mai mult sau mai puţin compensată, lactatemie;
- dozarea markerilor biologici ai infecției nu este necesară pentru diagnostic dar ea poate fi utilă în unele forme atipice. Proteina C reactivă (CRP) care este lipsită de specificitate în diagnosticul infecțiilor bacteriene; a fost înlocuită progresiv de procalcitonină (PCT), mai sensibilă și mai specifică. Citokinele pro și antiinflamatorii (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) s-au dovedit markeri mai precoce și mai sensibili decât PCT și CRP.
- examene bacteriologice sistematice şi orientate în funcţie de tabloul clinic:
    - hemoculturi, antigenemie,
    - urocultură, coprocultură, examenul lichidului cefalo-rahidian (puncţie lombară), prelevări din leziuni cutanate, lavaj bronho-alveolar, cateter venos central, etc., după stabilizarea hemodinamică.

Imagistică:

- radiografie toracică pentru depistarea unui focar de infecţie pulmonar sugerat de examenul clinic; reducerea indexului cardiotoracic confirmă importanţa componentei hipovolemice în şocul septic;
- ecografia cardiacă, dacă sunt necesare medicații vasoactive. Este utilă şi ca metodă neinvazivă de monitorizare hemodinamică.

Tratament

Obiectivele reanimării șocului septic sunt:

1. Menținerea presiunii arteriale medii peste percentilul 10 pentru vârsta, greutatea și talia copilului

2. Menținerea unei diureze > 2 ml/kg/oră
3. Obținerea unei saturații venoase centrale în oxigen > 70% (valoare asociată absenței hipoperfuziei tisulare globale)
4. Menținerea unui hematocrit > 30%
5. Normalizarea lactacidemiei (< 2 mmol/l) și menținerea pH-ului arterial > 7,25.

Terapia agresivă a şocului septic, având ca obiectiv o presiune venoasă centrală ≥ 8-12 mm Hg, o tensiune arterială medie ≥ 65 mm Hg, o ScvO2 ≥70% şi un hematocrit ≥ 30% în primele 6 ore, este asociată cu o scădere a mortalității. Tratamentul inițial al şocului septic (în primele 15 min) impune, pe lângă măsurile citate mai sus :

- măsurarea concentraţiei serice de lactat;
- resuscitarea volemică agresivă, care trebuie să fie precoce, rapidă și suficientă. Astfel, în primele 15 minute vor fi administrate bolusuri lichidiene de 20 ml/kg (max 500 ml), eventual repetate până la 60 ml/kg; reevaluare clinică după fiecare bolus, în scopul depistării unei insuficienţe cardiace. Administrarea unor importante volume de soluții nu pare să crească riscul de edem pulmonar, nici de edem cerebral, dacă soluțiile utilizate sunt izotone. Soluțiile cristaloide sunt de prima alegere;
- corectarea eventualelor diselectrolitemii sau a hipoglicemiei;
- instituirea antibioterapiei iv empirice sinergice şi bactericide, după prelevări bacteriologice: cefalosporină de generaţia a treia asociată cu aminoglicozid, vancomicină dacă se suspectează infecţie cu pneumococ sau cu stafilococ auriu meticilino-rezistent, metronidazol pentru germeni anaerobi.

După fiecare intervenţie se evaluează dacă ţintele clinice au fost obţinute: frecvența cardiacă adecvată vârstei şi TA, normalizarea timpului de recolorare capilară, constienţă normală şi debit urinar adecvat (>1 ml/kg/oră). Dacă nu, şocul este clasificat ca şoc refractar la resuscitarea volemică şi se începe administrarea medicaţiei inotrope şi vasopresoare:

- *dopamină* în doză de 3-5 μg/kg/min, se crește în palier cu câte 2,5 μg/kg/min la fiecare 3-5 minute până la atingerea unei presiuni arteriale medii suficiente pentru a asigura perfuzia organelor. Dacă semnele de șoc persistă în ciuda dozei maxime de 20 μg/kg/min, şocul este declarat refractar la dopamină
- *norepinefrină* în doză de 0,05 μg/kg/min, cu o doză maximă de 1-2 μg/kg/min, titrarea făcându-se în palier cu 0,05-0,1 μg/kg/min la fiecare 3-5 min, până la obținerea unei presiuni arteriale medii suficiente pentru a asigura o presiune de perfuzie satisfăcătoare.

Alţi agenţi vasopresori ce pot fi utilizaţi sunt:

- *Adrenalina* este un vasopresor puternic cu o activitate β1 adrenergică net superioară noradrenalinei; antrenează creșterea travaliului miocardic, tahicardie și tahiaritmie. Doza inițială este 0,05 μg/kg/min, cu o doză maximă de 2 μg/kg/min, titrată cu 0,05-0,1 μg/kg/min la fiecare 3-5 minute.
- *Vasopresina şi Terlipresina* sunt utilizate în ultima instanță în șocul septic cu vasodilatație extremă refractară la catecolamine.
- *Inhibitorii de fosfodiesterază tip III: Amrinona, Milrinona sau Enoximona*, al căror mecanism de acțiune este inhibarea degradării AMP ciclic intracelular, antrenează o ameliorare a contractilității miocardice și o diminuare a rezistențelor vasculare periferice. Cel mai utilizat este Milrinona cu o doză de încărcare de 50 μg/kg urmată de o doză de întreținere de 0,25-0,75 μg/kg/min.

Corticosteroizii sunt indicaţi la copiii cu purpură fulminans sau la copiii care nu răspund la perfuzia de substanțe vasoactive („şoc catecolamino-rezistent").

Bicarbonatul de sodiu trebuie doar uneori administrat; acidoza metabolică fiind cauzată de perfuzia tisulară insuficientă, se impune optimizarea perfuziei tisulare mai degrabă decât corectarea acidozei cu bicarbonat de sodiu. Recomandările recente la adulţi indică utilizarea bicarbonatului de sodiu când pH este <7.

Încă nu este sigur dacă optimizarea nivelurilor Hb prin transfuzie de masă eritrocitară este benefică. Totuşi, este recomandat în mod curent să fie menţinută o Hb>10 g/dl.

Plasma proaspăt congelată este indicată în hemoragiile active sau atunci când timpul partial de tromboplastină activată este crescut.

La o oră după prezentare se determină dacă şocul a fost ameliorat sau nu. Dacă nu se constată efect favorabil, se consideră şoc refractar la resuscitarea lichidiană şi dopamino-rezistent. Se continuă înlocuirea lichidiană, suportul hemodinamic, care ar trebui să aibă ca ţintă un index cardiac între 3,3 şi 6,0 l/min/m^2 (Indexul cardiac este un parametru hemodinamic ce reflecta performanța cardiacă raportată la dimensiunea individului si este exprimat prin raportul dintre debitul cardiac din ventricul stâng într-un minut si suprafața corporală).

Când şocul nu poate fi controlat şi există comorbidităţi care întreţin şocul (revărsatul pericardic, pneumotoraxul, hipoadrenalism, pierderi sanguine continue, presiune intraabdominală crescută sau ţesuturi necrotice) trebuie luată în considerare terapia de înlocuire continuă a funcţiei renale. Totuşi, aceste modalităţi sunt calificate ca fiind de ultimă speranţă şi efectele lor asupra rezultatului final urmează să fie stabilite.

ȘOCUL ANAFILACTIC

Anafilaxia este manifestarea cea mai gravă, potenţial fatală, a reacţiilor de hipersensibilitate imediată. Constă într-un sindrom clinic cu manifestări multisistemice, cu debut adesea brutal, determinat de eliberarea rapidă de mediatori chimici din mastocite şi bazofile, prin reacţii mediate IgE sau non-IgE.

Şocul anafilactic este o urgenţă medicală care necesită recunoaştere şi intervenţie imediată.

Factorii declanșatori:

- Alimente (cea mai frecventă cauză la copil): lapte, ouă, grâu, soia, pește, crustacee, arahide, nuci;
- substanțe medicamentoase: antibiotice (peniciline, cefalosporine), anestezice locale (lidocaină), analgezice (aspirina, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (ibuprofen), opiacee (codeină, morfină), dextran, substanţe de contrast iodate;
- substanţe biologice: veninuri (înțepături de albină, furnică sau mușcătură de șarpe), de sânge și produse din sânge, vaccinuri, extracte de alergeni;
- conservanții și aditivii - metabisulfit, glutamat monosodic;
- altele – latex;
- cauze necunoscute, idiopatice.

Semne și simptome

- semne cutaneomucoase, implicate în 80 - 90% din cazuri: urticarie, eritem, prurit generalizat (mai ales palmo-plantar) sau angioedem (faţă, limbă); pot exista cazuri severe de anafilaxie în absența manifestării cutanate.
- semne respiratorii: căi respiratorii superioare: congestie nazală, coriza, rinoree, strănut, disfagie, disfonie, tuse, dispnee inspiratorie, stridor (edem laringian, faringian, luetă); căi respiratorii inferioare: dispnee expiratorie, wheezing;
- semne cardiovasculare: dureri precordiale, palpitaţii, senzaţie de slăbiciune, hipotensiune arterială, sincopă, colaps cardiovascular;
- semne digestive: greață, disfagie, vărsături, diaree, balonare, crampe;
- semne neurologice: cefalee, amețeli, vedere încețoșată, convulsii (asociat cu hipotensiune arterială).

Anafilaxia poate duce la insuficiență respiratorie, şoc, insuficienţă multiplă de organ, și coagulare intravasculară diseminată.

Tratament

- adrenalină i.m. 0,01 mg/kg (de elecţie!; are efecte alfa vasoconstrictoare, beta-1 inotrop pozitive şi bronhodilatatoare); pen autoinjectabil: 0,15 mg la greutatea 15-25 kg, respectiv 0,30 mg la greutate peste 25 kg; adrenalină în perfuzie continuă în şocul decompensat (0,001 mg/kg/h);
- antihistaminic H1+H2 (difenhidramină+ranitidină) 1 mg/kg, maxim 50 mg fiecare;
- bronhodilatatoare în caz de bronhospam: nebulizări cu salbutamol/albuterol;
- asigurarea permeabilității căilor aeriene, la nevoie intubație orotraheală sau traheostomie, oxigenoterapie, ventilație asistată;
- corticosteroizi: metilprednisolon i.v. 1-2 mg/kg, se poate repeta la interval de 6 ore; dexametazonă 0,15-,6 mg/kg; nu au efect imediat, rolul lor constand în prevenirea sau limitarea reacției tardive;
- umplere vasculară în caz de colaps; pentru pacienții neresponsivi la resuscitarea volemică: vasopresoare: epinefrina, norepinefrină, dopamină.

XI.4. COMELE

Asist. Univ. Dr. Otilia-Elena Frăsinariu

Coma reprezintă un sindrom de suferință cerebrală severă caracterizat prin pierderea stării de conștiență și a stării de veghe, cu păstrarea funcțiilor vitale. Coma este definită ca stare de nonresponsivitate, în care pacientul este lipsit de capacitatea de a reveni la starea de veghe la acțiunea unui excitant, fie venit din mediul intern, fie din cel extern.

Între starea de conștientă normală și comă există un spectru mai larg de stări de conștientă diminuate (Fig.11.1.)

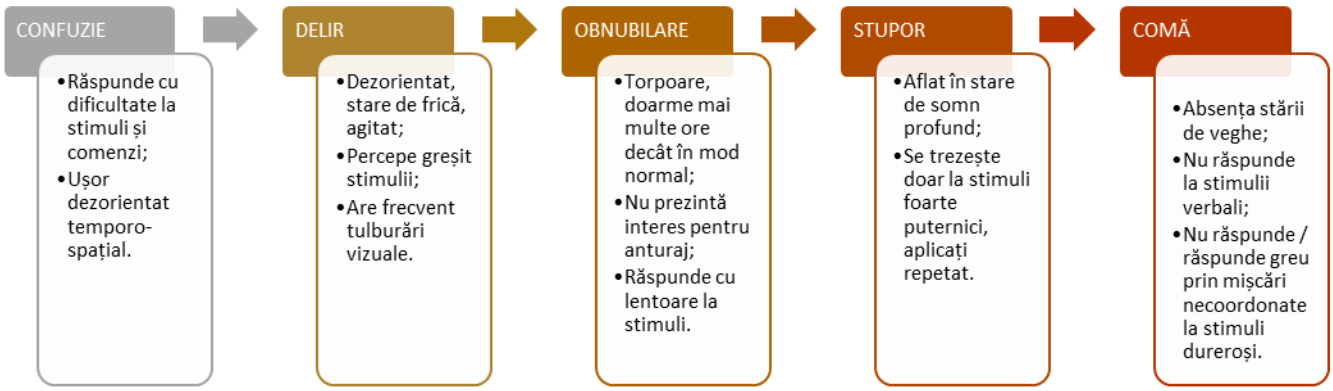


Figura 11.1. Nivele de severitate ale alterării stării de conștiență

Etiopatogenie

Starea de comă se datorează fie alterării integrităţii formaţiunii reticulare de la nivelul trunchiului cerebral sau întreruperii conexiunilor sale cu structurile corticale, fie afectării difuze a neuronilor corticali (prin reducerea aportului energetic, anoxie, toxice exo/endogene).

Cauzele responsabile de dezvoltarea stării de comă sunt multiple şi empiric sunt divizate pot fi divizate în organice şi non-organice, cele mai frecvente fiind enumerate in Tabelul 11.10. Cele mai frecvente cauze determinate ale comei la copil sunt reprezentate de: meningite/meningoencefalite, convulsii, intoxicații exogene, hematomul subdural la copii, hipoglicemia.

În funcție de cauză au fost propuse două mari categorii de come:

- **Come organice/„structurale**”(engl.:brainstem coma) sunt produse prin agresiuni sau compresiuni ale SRAA (herniere cingulara, centrala, uncala, tonsiara, sau accident vascular de trunchi cerebral);
- **Come non-organice/„metabolice/toxice”** sunt produse prin injurii difuze, bilaterale ale cortexului si trunchiului cerebral (în general mai grave).

Tabel 11.10. Principalele cauze de comă

ORIGINE CEREBRALĂ		**ORIGINE EXTRACEREBRALĂ**	
Cauze traumatice:	hematom intracranian (subdural, epidural, intraparenchimatos)	**Anomalii ale funcțiilor vitale:**	Hipotensiune, hipertensiune, debit cardiac scăzut, șoc, postresuscitare cardiorespiratorie
	comoție, contuzie cerebrală		Hipotermie, hipertermie
	edem cerebral	**Intoxicații:**	Sedative (antihistaminice, barbiturice, benzodiazepine, gamma-hidroxi-butirat și analogi, narcotice, fenotiazine)
Cauze fizice:	Insolație, îngheț		Antidepresive triciclice, anticonvulsivante, salicilați, opiacee
	Electrocutare		Monoxid de carbon, insecticide organofosforate și organoclorurate
			Ciuperci
			Coma etanolică
Convulsii:	Status epilepticus	**Hipoxie:**	Coma hipoxică Boli pulmonare, detresă respiratorie acută, anemie severă
	Status postictal		Methemoglobinemie Coma hipercapnică
Cauze infecțioase:	Meningite		Encefalopatie posthipoxică
	Encefalite	**Tulburări metabolice:**	Hipoglicemie (în sepsis, prin supradozarea insulinei, în intoxicații etanolice)
	Infecții locale (abces cerebral, abces subdural, empiem, abces epidural)		Hiperglicemie (cetoacidoză diabetică, sindrom hiperglicemic hiperosmolar)
Cauze neoplazice:	Tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale		Acidoză/alcaloză metabolică
	Infiltrații leucemice		Hipo-/hipernatremie, hipo-/hipercalcemie, hipo-/hipermagneziemie, hipopotasemie
Cauze vasculare:	Tromboză venoasă centrală		Insuficiență renală/hepatică (comă uremică/hepatică)
	Accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic		Encefalopatie acută toxică (sdr. Reye)
	Embolii cerebrale		Tulburări metabolice moștenite
	Hemoragii cerebro-meningeene	**Tulburări endocrinologice:**	Comă mixedematoasă
	Malformații vasculare/ anevrisme		Comă tireotoxică
	Encefalopatie hipertensivă		Comă addisoniană (prin insuficiență corticosuprarenaliană acută)
	Vasculite imune		Comă hipofizară (prin insuficiență secretorie)
Hidrocefalie:	Obstructivă (datorată unei tumori sau alte cauze) Malfuncția șuntului ventriculo-peritoneal	**Alte cauze:**	Sdr. Hemolitic-uremic
			Deshidratare hipertonă
			Sepsis
			Boli reumatologice (LES, Behcet)
			Carențe vitaminice severe (B1, B6, B12, folați)
		Cauză psihologică-psihogenă	Isterie, schizofrenie catatonică

Adesea, diagnostcul etiologic al comei este evident: traumatisme craniene, anoxia din înec, electrocutare, stop cardiorespirator etc. Alteori cauza nu este evidentă, evaluarea clinică, semnele biologice şi în final tomografia cerebrală orientând, de regulă, diagnosticul. Cu toate acestea, în urma investigaţiilor exhaustive, în 15% din cazuri, etiologia comei la copil nu poate fi precizată.

Evaluarea pacientului comatos

Coma reprezinta o urgență vitală, care solicită abordare sistemică în vederea evaluării etiologiei, stabilirii diagnosticului, definitivării managementului și stabilirii prognosticului.

Evaluarea pacientului comatos include:

1. Stabilirea prezenţei stării comatoase şi diferenţierea de alte situaţii de alterare a statusului mental
2. Aprecierea profunzimii comei
3. Precizarea diagnosticului etiologic.

Anamneza

Anamneza furnizează adesea indicii importante asupra cauzei comei. Aceasta va căuta să precizeze date despre:

- *Antecedentele personale ale copilului* (epilepsie, leziuni cerebrale cunoscute, insuficiența renală sau hepatică, diabet, probleme psihiatrice);
- *Circumstațele de apariție și simptomatologia premergăto*are instalării comei:
  - traumatism craniocerebral;
  - ingestie de substanțe toxice;
  - modul de încălzire a locuinței, condiții de hipoxie;
  - febră – encefalite, meningite;
  - cefalee – tumori, abces, meningite;
  - vărsături – toxicoză.
- *Modul de instalare a comei*:
  - Debutul acut la un copil anterior sănătos poate sugera o etiologie vasculară cerebrală, activitate epileptică generalizată, supradozaj, traumatism;
  - Deteriorarea subacută este caracteristică patologiilor sistemice, fenomenelor de masă, proceselor degenerative, afecțiunilor neurologice paraneoplazice.

Examenul clinic general

Semnele generale pot o serie de informații utile pentru stabilirea diagnosticului etiologic al comei. Se urmăresc temperatura, halena, modificările de culoare a tegmentelor (cianoză, paloare sau aspect marmorat), timpul de recolorare capilară, ritmul și frecvența cardiacă și respiratorie, tensiunea arterială, caracterul pulsului, semne de insuficiență cardiacă (hepatomegalie).

Febra poate sugera existența unui proces infecțios, iar hipotemia poate orienta spre intoxicație cu CO sau cauze metabolice. Prezența unor mușcături la nivelul limbii ridică suspiciunea unei crize convulsive anterioare, prezența hepatosplenomegaliei orintează spre o comă hepatică. Halena poate fi etilică, acetonemică (coma diabetică), amoniacală (coma uremică), foetor hepatic (coma hepatică), de usturoi (intoxicația cu paraldehidă), de migdale

(intoxicația cu organofosforate). Cianoza tegumentelor poate orienta spre o suferință cardiacă sau pulmonară, tegumentele roșii apar într-o intoxicație cu CO

Hipertensiunea arterială poate apărea în caz de status epilepticus, hipertensiune intracraniană (HIC), anumite intoxicații (ex. clonidina) sau poate fi ea însăși factor cauzant al comei (encefalopatia hipertensivă). Bradicardia sinusală poate surveni în caz de HIC importantă sau intoxicație (gamahidrtoxibutirat, clonidină). Tahicardia poate fi determinată de febră, unele intoxicații, stare de șoc, tireotoxicoză.

Se vor căuta *elemente sugestive de gravitate imediată*: semne de hipertensiune intracraniană – cefalee, vărsături în jet neprecedate de grețuri în antecedente.

Examenul neurologic

Elementele de urmărit în cursul unui examen neurologic al copilului în comă sunt reprezentate de răspunsul la stimuli, tonusul muscular, motilitatea spontană, motilitatea oculară, examenul pupilelor, prezența tulburărilor respiratorii.

A. Profunzimea comei

Aprecierea afectării stării de conştienţă se face utilizând scorul Glasgow (SG), ce cuprinde 3 elemente: deschiderea ochilor, răspunsul motor şi răspunsul verbal (tabel 11.11). Scorul Glasgow este suma celor 3 elemente (A+B+C) și poate avea valori de la 3 la 15. Valorile maxime variază cu vârsta pacientului.

Tabel 11.11. Scorul Glasgow modificat pentru copilul de vârstă mică şi sugar / Scorul Glasgow

A. Deschiderea ochilor		**Note**	**B. Răspuns motor (la stimuli dureroşi)**		**Note**
0-1 an	**> 1 an**		**0-1 an**	**> 1 an**	
Spontană	Spontană	4	Mişcări normale	Mişcări la comandă verbală	6
La strigăt	La stimuli verbali	3	Localizat la durere	Reacţie de apărare localizată la durere	5
La stimuli dureroşi	La stimuli dureroşi	2	Mişcare de flexie (retragere)	Mişcări de flexie (retragere)	4
Absența răspunsului	Absența răspunsului	1	Sinergii de flexie (DECORTICARE)	Sinergii de flexie (DECORTICARE)	3
			Sinergii de extensie (DECEREBRARE)	Sinergii de extensie (DECEREBRARE)	2
			Absent	Nici un răspuns motor	1
C. Răspuns verbal					**Note**
0-2 ani		2-5 ani		**> 5 ani**	
Zâmbește, gângurește, plânge		Cuvinte şi fraze potrivite		Orientat, conversează normal	5
Plâns, țipăt ascuțit		Cuvinte fără sens		Dezorientat, încă vorbește	4
Iritabil, plâns la stimuli dureroși		Plâns, țipăt		Cuvinte neînțelese	3
Geamăt la stimuli dureroși		Sunete neînțelese, mormăit		Sunete neinteligibile, de neînțeles	2
Nici un răspuns		Nici un răspuns		Nici un răspuns	1

*Scor Glasgow < 5 - prognostic nefavorabil Scor Glasgow > 11 - prognostic bun

Un scor Glasgow ≤ 8 = COMĂ. În cazul traumatismului cranian, un SG ≤ 8 semnifică lezare cerebrală severă, un SG de 9-12 lezare cerebrală moderată, un SG de 13-15 lezare cerebrală minoră.

Limitările scorului Glasgow includ faptul că răspunsul verbal este dificil de aplicat la copii și nu poate fi aplicat la pacienții intubați. Astfel, scorul Glasgow a suferit o serie de modificări și adaptări pentru copilul de vârstă mică, inclusiv la sugar.

La pacientul intubat au fost propuse următoarele note: 5 puncte dacă pacientul este capabil să verbalizeze, la fel de bine ca oricare copil de aceeaşi vârstă, 3 puncte pentru toate reacţiile verbale şi 1 punct dacă nu are nici o reacţie.

Înainte de vârsta de 1 an, scorul Glasgow nu poate depăşi 14 pentru că la această vârstă nu se poate acorda 1 din cele 6 puncte pentru răspunsul motor.

Un răspuns motor bun constă în mișcări voluntare cu viteză, forță și simetrie adecvate. În alterarea stării de conștiență aceste mișcări pot fi obținute prin diferiți stimuli nociceptivi (presiune supraorbitară, la nivelul falangelor distale sau frecare viguroasă a sternului).

Simptomatologia clinică la copilul comatos este dată de gradul și de profunzimea alterării stării de conștiință. Astfel, după gradul de afectare a stării de conștiință, stările comatoase sunt ierarhizate în 4 stadii, după Mollaret şi Goulon:

- *Coma gradul I* (vigilă, superficială, precoma) – pierderea incompletă a funcţiilor de relaţie, obţinându-se reacţie motorie sau verbală la stimuli nociceptivi, fără tulburări vegetative; pacient dezorientat, confuz, somnolent, tonus muscular și reflexe păstrate; traseul EEG evidențiază doar încetinirea traseului de fond, cu reactivitate păstrată.
- *Coma gradul II* (propriu-zisă)– pierderea completă a funcţiilor de relaţie, dar cu conservarea funcţiilor vegetative; conștiență complet abolită, răspuns la stimuli prin reflexe necondiționate, reflex de clipire absent, reflex cornean si de deglutiție diminuate, reflex fotomotor păstrat; traseu EEG evidențiază ritmuri lente (unde delta și theta).
- *Coma gradul III* (profundă, carrus) – abolirea funcţiilor de relaţie, însoţită de tulburări vegetative; mișcări de decerebrare la stimuli nociceptivi, reflexele fotomotor și de deglutiție absente, ROT se obțin greu, tonus muscular mult diminuat; apar tulburări potențial reversibile, ale ritmului respirator, cardiac și termoreglarii; traseu EEG dezorganizat cu predominanța undelor delta și absența răspunsului la stimuli.
- *Coma gradul IV* (depăşită) – abolirea functiilor de relaţie şi a celor vegetative, organismul fiind menţinut în viaţă exclusiv prin mijloace artificiale şi supravieţuirea încetând odată cu întreruperea mijloacelor de protezare; pupile midriatice areactive, traseu EEG plat.

B. Semnele neurologice de focalizare

În funcție de semnele neurologice, se poate opinia pentru una din patologiile cauzante ale comei:

• *cu semne de focalizare* – patologie structurală;
• *fără semne de focalizare* – patologie metabolică, toxică sau infecţioasă;
• *cu redoarea cefei* – de obicei patologie infecţioasă sau herniere cerebrală.

Este esenţial de a evalua simetric răspunsul motor (un membru sau un segment în raport cu altul). Un răspuns slab, puţin susţinut sau stereotip, a unui membru sau a unui hemicorp, sugerează o afectare predominantă a emisferului sau a căilor descendente controlaterale.

Semne de focalizare pot fi: hemiplegia, semnul Babinski unilateral, paralizia de nerv oculomotor extern, paralizia de tip central a nervului facial, midriaza unilaterală, devierea unilaterală a globilor oculari, reflex fotomotor și cornean abolit unilateral, modificarea de câmp vizual, crize convulsive parțiale, unilaterale.

C. Dimensiunile și reactivitatea pupilelor

La examenul pupilelor se urmăresc dimensiunile, simetria şi reacţia pupilară. Dimensiunile pupilei sunt determinate de relația componentelor sistemului nervos autonom la nivelul dilatatorului și constrictorului pupilar. Modificările pupilare permit localizarea aproximativă a leziunilor şi orientează etiologia (Tabel 11.12). În practică se consideră că diametrul pupilar normal este de 4-5 mm, midriază când diametrul este peste 6 mm şi mioză dacă el este ≤2 mm.

Tabel 11.12. Anomalii pupilare – orientare etiologică

Dimensiunea	**Reactivitatea**	**Indicii etiologice**
Bilateral		
Dimensiuni normale sau mici	Normală	Tulburări toxice, metabolice
Dimensiuni medii (4-5 mm)	Redusă	Disfuncţii ale mezencefalului, medicaţii
Mici (pinpoint)	Redusă	Disfuncţie pontină, supradozaj de droguri, organofosforate, comă metabolică
Mici (2-3mm), uneori punctiforme	Prezentă	Opioizi , stadiile iniţiale ale compresiunilor rostro-caudale de trunchi cerebral - punte
Largi (midriatice)	Redusă	Tulburări toxice, metabolice (anoxia), medicaţii (anticolinergice, atropină, scopolamină, barbiturice), hipotermie, traumatism cerebral grav
Midriatice	Absentă	Leziune tectală, moarte cerebrală, stop cardiorespirator
Unilateral		
Midriatică	Nereactivă	Procese patologice ipsilaterale ale mezencefalului sau compresia ipsilaterală a n. cranian III (herniere uncală), aneurism de a. comunicantă posterioară, convulsii
Dimensiuni mici (miotică)	Minimă reactivitate	Disfuncţie simpatică ipsilaterală

Reflexul fotomotor de obicei este slab la pacientul comatos. Reflexul pupilar simetric, deloc modificat, sugerează cauză metabolică. Reflexul pupilar simetric, dar leneș nu oferă indicii etiologice. Răspunsul pupilar anormal este indicator al leziunilor corticale, afectare a trunchiului cerebral (primul semn de herniere). În cazul unei leziuni protuberențiale, mioza poate fi atât de accentuată încât reacția pupilară nu poate fi decelată.

Motilitatea oculară

Pacientul comatos nu este capabil să răspundă la comenzi şi de aceea examinarea mişcărilor oculare se face prin metode speciale şi anume: studiul reflexelor oculo-cefalice, oculo-vestibulare şi corneene.

Reflexul cornean abolit bilateral se întâlnește în comele profunde sau fără relație cu profunzimea comei, în leziunile trunchiului cerebral. Abolirea reflexelor oculo-cefalice, oculo-vestibulare orientează spre leziuni ale trunchiului cerebral.

Spontan, în comă, pot apare mai multe tipuri de mișcări. Rotația internă și în jos a ochilor se întâlnește în leziuni talamice. Mișcările de coborâre brutală a globilor oculari, cu revenire lentă și pierderea mișcărilor orizontale reflexe se întâlnesc în leziunile mezencefalice și porțiunea inferioară a punții. Devierea conjugată a globilor oculari spre partea hemiplegică arată leziuni corticale severe, unilaterale, în emisferul opus. Devierea conjugată a globilor oculari spre partea care hemiconvulsionează relevă un focar iritativ în emisferul opus. Paralizia oculară însoțită de semne meningeene se întâlnește în afectarea meningeană. Paralizia oculară cu hemiplegie de aceeași parte relevă o leziune în emisferul opus.

Manevra "ochilor de păpuşă" - rotaţie rapidă a capului - determină fiziologic deviere conjugată controlaterală a ochilor şi o revenire lentă ulterioară. Este asimetrică în come structurale. Absența răspunsului indică suferinţa trunchiului cerebral, posibilă atât în comele structurale, cât şi în unele come toxico-metabolice grave.

D. Postura

Poziţia pacientului în repaus şi comportamentul său ne oferă date legate de suferinţa neurologică:

- deviaţia capului şi a globilor oculari de partea leziunii/hemiplegie controlaterală, cu piciorul este rotat înafară – indică o leziune supratentorială;
- paralizia controlaterală egală a feţei, braţului şi a membrului inferior - leziunea subcorticală (până la limita punţii);
- paralizie ipsilaterală a feţei şi hemiplegie controlaterală – leziune pontină;
- paralizia ipsilaterală a braţului şi a membrului inferior - leziune bulbară joasă;
- hipotonia musculară generalizată se întâlneşte frecvent în comele metabolice, iar cea focală în coma neurologică.

Postura de decorticare presupune rigiditate în extensie a corpului, flexia tonică a membrelor superioare asociată cu extensia și adducția membrelor inferioare, flexia plantară. Poate apare spontan sau la stimuli, uni sau bilateral și traduce leziuni corticale severe, la nivelul substanţei albe emisferice, talamus, capsula internă.

Postura de decerebrare constă în poziție de opistotonus cu extensia membrelor (hiperextensia gâtului, contracţia maxilarelor, adducţia umerilor, extensia rigidă și pronația membrelor, flexia palmară şi plantară a degetelor şi adducția piciorului). Este expresia lezării trunchiului cerebral (leziune sub nucleul roșu). Instalarea acută a leziunilor determină apariția inițială a extensiei, flexia apărând ulterior, de aceea diagnosticul topografic este dificil de precizat numai prin examenul clinic al atitudinii pacientului.

Abolirea posturii și mișcării traduce întreruperea tracturilor costicospinale bilaterale, leziuni pontine și bulbare interesând substanța reticulată.

E. Alterările respiratorii

În stările comatoase au fost identificate o serie de tulburări respiratorii care pot contura sediul disfuncţiei neurologice, etiologia, evoluţia şi eventualele posibil angajări:

- *Respiraţie ciclică de tip Cheyne-Stokes* (respirație periodică cu alternarea perioadelor de apnee și de hiperpnee) – apare în leziuni deasupra trunchiului, în coma metabolică, hipoxemie, suferinţe cardiace.
- *Respirație Kusmaul* (respirație profundă și rapidă) – în acidoza metabolică.
- *Respiraţie central neurogenică* (respirație rapidă, profundă, susţinută) – leziune mezencefalică până în treimea medie pontină, în pneumonie de aspiraţie, edem pulmonar.
- *Respirația în salve* (salve de respirație întrerupte de apnee de durată variabilă) – afectarea trunchiului cerebral.
- *Respiraţie apneustică* (inspir scurt şi pauză expiratorie de 2-3s) – leziune pontină (2/3 inferioare), de obicei infarct pontin prin ocluzia trunchiului basilar, în coma hipoglicemică, anoxică, meningită.
- *Respiraţie ataxică* (complet neregulată, ineficientă) – leziune bulbară (dorsomedială, cu afectarea centrului respirator), herniere tonsilară, leziuni expansive de fosă posterioară. Se întâlnește în coma terminală și are risc imediat de stop respirator.

Respirația superficială și liniștită, cu tendință spre bradipnee este caracteristică supradozajului de droguri, în mod special a celor cu acțiune depresivă la nivelul sistemului nervos central.

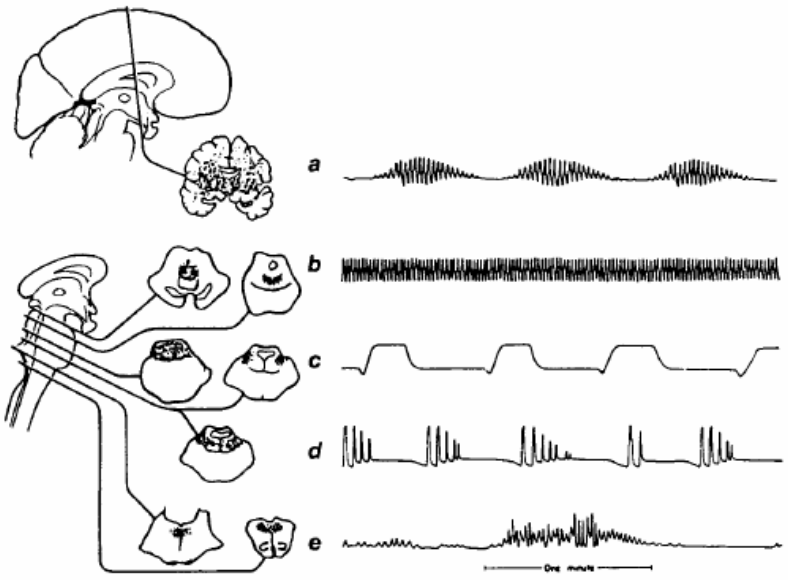


Figura 12.2. . Modificări respiratorii la pacientii comatoși,în funcție de nivelul leziunii cerebrale: *a - respiratie Cheyne-Stokes; b - hiperventilare neurogenă centrală, c – respirație apneustică, d – respirație „cluster", e – respirație ataxică*

Examene paraclinice

Investigațiile paraclinice au rol de a completa evaluarea copilului comatos şi ordinea de efectuare variază în funcție de etiologia cea mai probabilă a comei.

În toate cazurile de comă se vor efectua: hemograma, gaze sanguine, ionograma, uree, creatinină, glicemia, echilibrul acido-bazic, screeningul hemostazei şi explorări specifice pentru elucidarea etiologiei.

Explorări specifice:

- *Teste biologice*: calcemie, magneziemia, amoniemia, transaminazele hepatice, bilirubinemie, aminoacizilor plasmatici, acidului lactic şi piruvic seric, carnitină, osmolaritatea plasmatică, hiatusul osmolar, cetonemie, methemoglobinemie;
- *Examene de urină:* sediment, pH, albumină, urobilinogen, pigmenți urinari, corpi cetonici, acizi organici şi aminaţi urinari, glicozurie, coproporfirine, Phenistix (intoxicația cu salicilați);
- *Teste toxicologice* - în lichidul de spălătură gastrică, sânge, urină;
- *Examene imagistice:* computer tomograf, RMN cranio-cerebral, radiografie de craniu, angiografie cerebrală, radiografie de coloană cervicală - în cazul unui traumatism cranian major;
- *Examen LCR:* biochimic, citologic, culturi; contraindicat în caz de HTIC, temporizare în suspiciunea de hemoragie subarahnoidiană, semne de HIC sau în caz de instabilitate respiratorie sau hemodinamică;
- *EEG* – în cazul unui istoric de convulsii sau când se suspicionează o epilepsie; în fața oricărei come neexplicate este justificată efectuarea unei EEG;
- *EKG;*
- *Examen fund de ochi* – edem papilar în HIC, hemoragii retiniene în hemoragii subarahnoidiene;
- *Examene microbiologice*: exudat faringian, materii fecale, LCR, sânge.

Diagnostic

Afirmarea **diagnosticul** de comă presupune:

1. *absenţa stării de veghe;*
2. *alterarea reactivității: deschiderea spontană a ochilor, răspunsul la stimuli dureroşi, absenţa unui răspuns clar la stimuli exteriori.*

Diagnosticul diferențial impune excluderea altor tulburări ale stării de conştientă:

- *somnul fiziologic profund* – copilul poate fi trezit la stimuli externi, trecând în starea de veghe, cu conștiență păstrată;
- *hipersomnia* – stare de somn patologică, de durată și profunzime anormale; copilul poate fi trezit, în starea de veghe fiind posibilă alimentația, după care subiectul recade în starea de somn;
- *sincopa* – pierdere de scurtă durată a conștienței brusc instalată, cu pierderea tonusului postural;
- *mutism akinetic* – abolirea motilității şi vorbirii spontane, cu stare de conştiență parțial afectată, poate reacționa la comandă; determinat de emoții puternice;
- *locked in syndrome* - afectarea parţială a căilor motorii supranucleare, fără alterarea stării de conştienţă, dar cu apariţia paraliziei celor patru membre şi a nervilor cranieni inferiori;

pacientul nu se poate mişca, dar este alert prin clipirea ochilor sau prin mişcări oculare verticale;

- *isteria sau simularea* – pot fi recunoscute prin examinarea ochilor: opun rezistență la deschiderea pleoapelor, deviația în sus a globilolr oculari la deschiderea forțată a fantei palpebrale.

Managementul pacientului comatos

Obiectivele terapeutice la copilul comatos sunt:

- menținerea funcțiilor oraganelor vitale până la conversia comei,
- prezervarea funcțiilor cerebrale,
- combaterea cauzelor ce au determinat coma.

Principii generale:

- Copilul aflat în comă va fi transportat de urgență la spital, unde va fi internat în secția de terapie intensivă.
- Într-o prima etapă se vor depista elementele de gravitate imediată, se vor aplica de urgență măsuri terapeutice nespecifice, ce au ca scop stabilizarea pacientului și se va aprecia gradul de severitate al comei.
- În a doua etapă se va stabili cauza comei și se va întocmi o schemă completă de tratament, ce va cuprinde atât terapia etiologică, cât și alte măsuri nespecifice, pe lângă cele inițiale.

Măsurile nespecifice de primă etapă în tratamentul comei la copil

În cazul în care avem de a face cu un ***pacient instabil hemodinamic*** se vor aplica măsuri de urgență după cum urmează:

1. Menținerea normală a funcției respiratorii presupune impune:
   - Poziție de siguranță;
   - Aspirarea secrețiilor bucofaringiene și secrețiilor gastrice (risc de aspirație);
   - Permeabilizarea căilor respiratorii;
   - Drenaj postural, tapotaj toracic;
   - Întreruperea alimentației orale;
   - Prezența semnelor de hipoxie (cianoza) sau hipercapnie (eritem facial, transpirații) impun oxigenoterapie adecvată;
   - În cazul stopului respirator, hipoventilației alveolară sau insuficienței respiratorie este necesară ventilația cu balon sau intubare după caz;
   - Paraclinic, funcția respiratorie poate fi apreciată prin măsurarea PaO_2 și $PaCO_2$.
   - Alterarea funcției respiratorii reprezintă un element de gravitate imediată.
2. Menținerea funcției cardio-circulatorii:
   - În caz de hipotensiune arterială, se vor administra cristaloide sau coloide 10-30 ml/kg rapid iv, se va detecta cauza și se vor încerca combaterea acesteia;
   - Combaterea șocului prin utilizarea aminelor vasoactive (dopamină, dobutamină);
   - Corectarea tulburărilor de ritm cardiac.
3. Tratamentul convulsiilor:

- Se indică administrarea de ser glucozat i.v. și tratament anticonvulsivant dacă acestea nu cedează (diazepam iv, fenobarbital);

4. Menținerea echilibrului termic prin combaterea promtă a hipertemiei, cât și a hipotermiei (încălzirea pacientului).

Trebuie evitate trei conjuncturi clinice: hipocapnia, hiponatremia, hipoperfuzia cerebrală.

Dacă ***pacientul*** este însă ***stabil hemodinamic*** sau a fost stabilizat, se va aplica un tratament simptomatic însoțit sau nu de intubație orotraheală (de preferat să se facă la orice copil cu scor Glasgow ≤ 8, chiar dacă este stabil).

Tratament simptomatic:

1. Tratament de fond al HIC necesită:
   - Plasarea capului în poziție ridicată și neutră la 30^o, hiperventilație ușoară;
   - Hidratare adecvată, cu evitarea hiperhidratării;
   - Administrare de analgezic în cazul efectuării unei manevre dureroase;
   - Sedare;
   - Administrare de Manitol sol. 10-20 %, 0,5-1 g/kg/zi + Furosemid 1-2 mg/kg/zi iv sau Dexametazonă 0,2 mg-0,4 mg/kg/doză inițial, urmată de doze de 0,1-0,2 mg/kg la 6 ore;
2. Aportul adecvat energetic este obligatoriu, prin menținerea unei glicemii de 100-150 mg%, prin administrarea de glucoză 5%-10% piv.
3. Măsuri suportive de ordin general :
   - Prevenirea escarelor;
   - Kineziterapie la nevoie și mobilizare frecventă pentru evitarea complicațiilor bronhopulmonare datorate stazei;
   - Prevenirea leziunilor corneene;
   - Profilaxia ulcerelor de stres prin administrarea de anti-H1 sau IPP.

Tratamentul comei în etapa a II-a (după precizarea etiologiei)

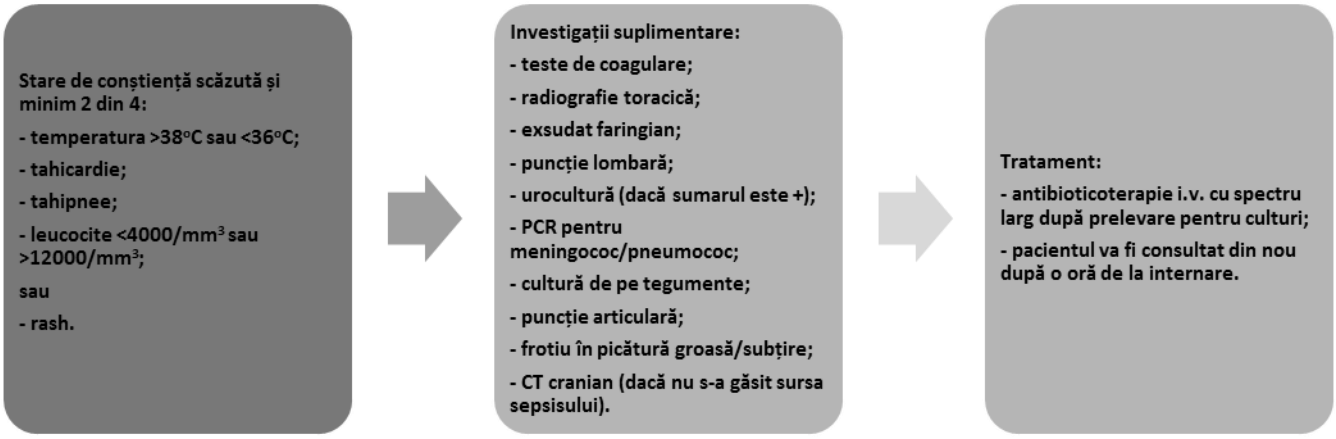
Între timp se va căuta etiologia comei, prin metode clinice și paraclinice, urmând ca apoi să se instituie tratamentul etiologic.

Tratamentul etiologic de urgență vizează stoparea elementului declanșator al comei (sau a efectelor acestuia), care poate fi foarte variat:

1. În intoxicația cu CO, administrarea de oxigen cu FiO_2 de 100% și eventual oxigenoterapie hiperbară;
2. În intoxicații cu substanțe ingerate, spălătură gastrică unde este cazul și administrarea de cărbune activat, urmat de:
   - Pentru aspirină: producerea diurezei forțate, administrare de *bicarbonat*;
   - Pentru benzodiazepine: administrare de *flumazenil*;
   - Pentru organofosforate: administrare de *atropină*;
   - Pentru metanol, etilenglicol: administrare de *fomepizol* sau *etanol 10%;*
   - Pentru opiacee: administrare de *naloxon*.
3. În hiponatremie se va administra în funcție de caz NaCl concentrat (ex 3%);
4. În acidocetoza diabetică pacientul va fi hidratat lent, fără scăderea bruscă a osmolarității;
5. În meningitele purulente sau abcesul cerebral se va institui tratament antibiotic în funcție de vârsta pacientului și agentul bacterian suspectat.

Investigații și terapia specifică în funcție de etiologia comei

A. Sepsis:



B. Coma de cauză infecțioasă:

Meningita bacteriană va fi suspectată în cazul în care pacientul se prezintă cu redoarea cefei sau cefalee și prezintă un scor total de 8,5 sau mai mare, folosind următoarele criterii:

- GCS ≤ 8 = 8 puncte;
- Redoarea cefei = 7,5 puncte;
- Durata simptomatologiei = 1 punct pentru fiecare 24 ore;
- Vărsături = 2 puncte;
- Cianoză = 6,5 puncte;
- Peteșii = 4 puncte;
- Valoarea CRP = (CRP în mg/L)/100.

În cazul în care nu există redoare de ceafă, putem totuși suspiciona această patologie dacă copilul este febril și are minim 2 din: erupție cutanată, fontanela anterioară bombată, iritabilitate.

Din punct de vedere paraclinic se vor efectua investigațiile de bază, la care se poate adăuga o puncție lombară, în cazul în care pacientul nu prezintă interdicții.

Tratamentul constă în *dexametazonă i.v.* în doza de *0,15 mg/kg* înainte sau concomitent cu antibioticoterapia cu spectru larg. Tratamentul trebuie început de urgență, fără a suferi amânări în cazul în care puncția lombară este contraindicată.

Encefalita cu herpes simplex va fi luată în considerare în cazul în care se constată o scădere a stării de conștiență și minim 1 din următoarele:

- *Semne neurologice de focar;*
- *Scor Glasgow fluctuant în mai mult de 6 ore;*
- *Copilul a avut leziuni herpetice sau a intrat în contact cu o persoană cu leziuni.*

Tratamentul etiologic constă în *aciclovir i.v. 10 mg/kg* (sau 500 mg/m^2 pentru copiii cu vârste între 3 luni și 12 ani) și va fi continuat timp de 14 zile dacă există suspiciune înaltă de infecție cu virus herpetic. Dacă aceasta nu se confirmă, se poate întrerupe terapia înainte de 14 zile.

C. Coma hipoglicemică

Un nivel scăzut al stării de conștiență, însoțit de valori ale glucozei capilare de < 2,6 mmol/L (dacă valorile glucozei capilare sunt între 2,6 și 3,5 mmol/L se va analiza de urgență glicemia venoasă), va stabili hipoglicemia ca etiologie a comei.

Etiologie: supradozaj insulinic la copilul cu DZ sau absenţa alimentaţiei după o doză N de insulină; intoxicaţii cu alcool, salicilaţi, propanolol; sdr. Réye; nou-născutul cu întârziere în creştere intrauterină; malnutriţia severă, glicogenoze, galactozemie; hiperinsulinism (hiperplazia celulelor β, nesidioblastom, adenom pancreatic).

Tratamentul se va efectua după cum urmează:

- La copilul mai mare de 4 săptămâni: 5 ml/kg glucoză 10% i.v. bolus;
- La copilul sub 4 săptămâni: 2 ml/kg glucoză 10% i.v. bolus;
- Doză de întreținere cu glucoză 10% i.v. pentru a menține valorile glicemiei între 4 și 7 mmol/l;
- Administrarea de glucagon 0,3 mg/kg la nou-născut, 1 mg iv la copilul mare sau HHC 5-10 mg/kg/zi în 4 prize i.v. sau PDN p.o. 1-2 mg/kg/zi.

D. Coma cetoacidozică

Anamnestic se evidențiază polidipsie, polifagie şi poliurie. Iniţial se dezvoltă semne de cetoză. Ulterior apar semne de afectare neurologică: somnolenţă, răspuns dificil la întrebări. Evoluția poate fi spre comă vigilă, cu agitaţie, hipotonie musculară, ROT diminuate, mioză areactivă, până la comă profundă, cu midriază fără SNF, eventual semne de insuficiență circulatorie periferică.

Măsurile terapeutice vizează:

1. Aport de insulină exogenă cu acţiune rapidă:
   - ✓ doza iniţială: 0,1 U/kg.i.v.
   - ✓ în următoarele ore câte 0,1 U/kg/oră
2. Combaterea deshidratării şi acidozei metabolice:
   - ✓ în primele 2-4 ore: vol. de lichide: 50 ml/kg, de preferat ser fiziologic mai ales dacă glicemia este mare şi până la obţinerea rezultatelor Astrup sau RA;
   - ✓ în următoarele 20 de ore până la sfârşitul primei zile de tratament: 3000 ml/m2 lichide, prin administrarea de ser fiziologic dacaă glicemia > 2,5 g/l, ser glucozat 5 dacă glicemia este intre 1,8 - 2,5 g/l, glucoza 10% dacă glicemie < 1,8 g/l;
   - ✓ Dacă ph < 7,1, se corectează acidoza metabolică după formula: necesar mEqNaHCO3 = (15-RA det.) x G x 0,3.
3. După primele 24 de ore se poate menţine piv cu nevoile de întreţinere dacă mai este necesară corecţia acidozei şi înlocuirea unor electroliţi. Dar în general, se reia alimentaţia orală, respectând calculul caloriilor şi glucidelor conform principiilor tratamentului dietetic în DZ și se administrează insulină subcutan, în 4 prize zilnice, 1u/kg.

E. Convulsiile prelungite sau status postconvulsiv

Se consideră **convulsii prelungite** dacă acestea durează minim 10 minute. Se vor efectua investigații de bază în cazul în care pacientul nu era cunoscut în antecedente cu epilepsie, iar dacă are vârsta mai mică de 12 luni se vor măsura și nivele plasmatice ale calciului și magneziului.

Tratamentul constă în terapie anticonvulsivantă conform ghidurilor de specialitate; în cazul în care convulsiile persistă în ciuda medicației adecvate, se vor lua măsuri specifice pentru corectarea posibilelor diselectrolitemii.

Un **status postconvulsiv** trebuie recunoscut dacă pacientul prezintă un nivel scăzut al conștienței în interval de o oră de la oprirea convulsiilor, cu un nivel normal al glicemiei capilare. Dacă scorul Glasgow se menține scăzut după această oră, se vor preleva analize uzuale, iar în cazul în care acestea nu au valori patologice, se va recurge la CT cranian, puncție lombară, test toxicologic urinar, măsurarea aminoacizilor urinari și a lactatului plasmatic.

Terapia va fi adaptată conform rezultatelor investigațiilor și istoricului pacientului. Dacă acesta nu revine la starea normală de conștiență după o oră, se va recurge la tratament suportiv pentru menținerea funcțiilor vitale, se va începe antibioticoterapie i.v. cu spectru microbian larg și aciclovir.

Tratamentul unui copil în comă se sistează numai în stadiul de comă depăşită, în care a survenit moartea creierului, respiraţia şi circulaţia fiind menţinute prin mijloace artificiale – moarte cerebrală.

Criteriile pentru sistarea tratamentului

- abolirea completă a reactivităţii la nivelul nervilor cranieni (midriază bilaterală fixă, reflex cornean abolit);
- Absenţa respiraţiei spontane;
- Hipotermie;
- Încetarea funcțiilor corticale - comă profundă, flască (nu extensie/flexie!)
- Traseu EEG plat în toate derivaţiile, la orice stimul, pe o perioadă de 10 min., înregistrat de 3 ori, la interval de mai multe ore.

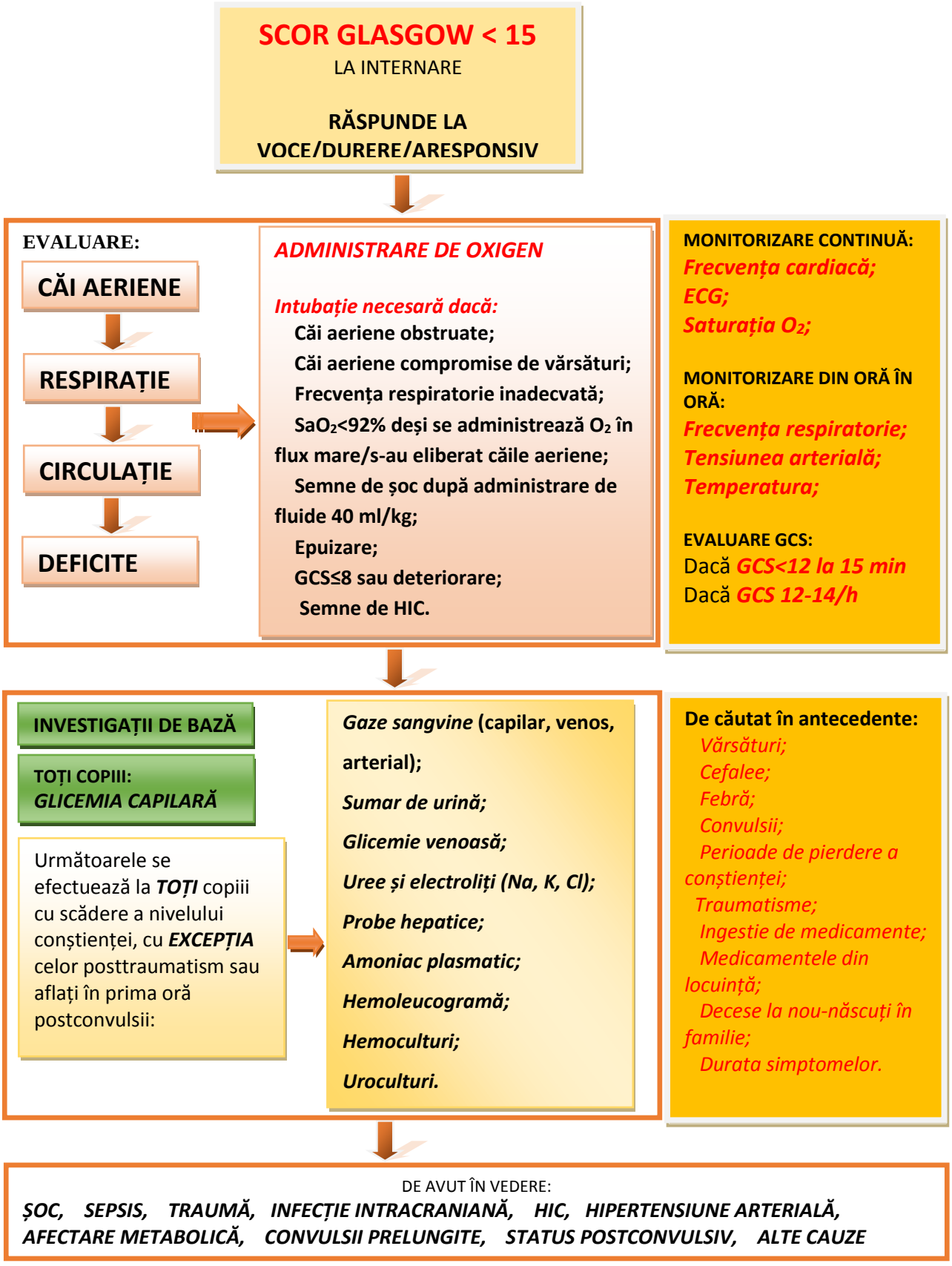
Evoluția și prognosticul

Prognosticul diferă în funcţie de afecţiunea cauzală, dar și de precocitatea instituirii tratamentului adecvat.

În evoluția comei pot apărea o serie de complicații, unele imediate (insuficiență respiratorie, infecții pulmonare severe, septicemie, tulburări termice) sau tardive (sechele neuro-psihice, sechele motorii).

Starea vegetativă și moarte cerebrală pot conduce în final la deces.

Figura 12.3. ALGORITM DE MANAGEMENT AL COPILULUI COMATOS



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Butnariu A. *Urgente majore in pediatrie,* ed. National 2001.
2. Dimitriu AG. *Indreptar de diagnostic si tratament in urgente la copil* , vol II -.ed.Cutia Pandorei , 1996.
3. Dimitriu AG, Iordache C, NistorN. *Pediatrie -Patologie cardiovasculara si urgente la copil*, ed.Venus, Iasi 2007.
4. Bansal A, Sunit C, Singhi PD. Non-traumatic coma. *Indian J Pediatr* 2005;72(6):467-473.
5. Chéron G, Chappuy H, Faesch S, Chalouhi C. Coma chez l'enfant. *Médecine d'urgence* 2007;1-7.
6. Ciofu EP, Ciofu C. *Tratat Pediatrie*,- ediţia I. Ed. Medicală, Bucureşti 2001.
7. Foyon M. Insuffisance respiratoire aigue. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, Lecrer F, Gaudreault P(ed*). Urgences et soins intensif pediatriques*, Elsevier Mason 2007.
8. Graham CA. Management of unexplained coma in children. *Eur J Emerg Med* 2000;7(3):241-244.
9. Lennox H Huang, *Dehydration*, http://emedicine.medscape.com/2015
10. Lortie A, Gauthier M, Marehand C Coma. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, Leclere F, Gaudreault P (ed). *Urgences et soins intensifs pédiatriques.* Masson 2007;561-576.
11. Nelson DS. Coma and altered level consciousness. In: Fleisher Gr, Ludwig S (ed).*Textbook of Pediatric Emergency Medicine* 2010.
12. Nistor N. Şocul septic pediatric. În C. Iordache, Alina- Costina Luca (ed). Tratat de terapie intensivă pediatrică. Ed. Medicală, 2016: 58-68.
13. N. Nistor.Insuficienţa respiratorie acută. În C. Iordache, Alina- Costina Luca (ed). Tratat de terapie intensivă pediatrică. Ed. Medicală, 2016:433-446.
14. N. Nistor.Comele la copil. În C. Iordache, Alina- Costina Luca (ed). Tratat de terapie intensivă pediatrică. Ed. Medicală, 2016:553-577.
15. Popescu V. *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie*. Almatea, Bucureşti 1999; 464-475.
16. Prodan MR. *Coma .Evaluare si management*. Ed. Tehnopress 2005.
17. Badeti R. *Urgențe pediatrice -Algoritme diagnostice si terapeutice*, ed.Brumar, Timisoara 2005.
18. Guedice MN, Chouchane S. *Urgences en pediatrie*, ed.1, 2010.
19. Seshia ET, Bingham WT, Griebel RW. Coma in childhood. In: Young GB, Wijdicks EFM (ed.). *Disorders of consciousness*. Elsevier 2008;329-350.
20. Simpson D, Reilly P. *Pediatric Coma Scale*. Lancet 1982;2:450-454.
21. Teasdale G, Jennett B. *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet 1974,2:81-84.
22. Turgeon J, Bernard-Binnin AC, Gervais P, Ovetchkine P, Gauthie M. *Dictionnaire de therapeutique pediatrique Weber*. De Boeck, Paris 2008; 291-297.
23. Turner A, Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory failure. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(1):65-73.

Capitolul XII

RESUSCITAREA CARDIOPULMONARĂ PEDIATRICĂ

Prof. Univ. Dr. Diana Cimpoeşu
Asist. Univ. Dr. Ovidiu Popa

La copii, stopul cardio-respirator de cauză secundară, determinat de insuficienţa respiratorie sau circulatorie, este mult mai frecvent decât stopul primar cauzat de aritmii. Stopul prin asfixie sau altă cauză respiratorie este mult mai des întâlnit la adultul tânăr (de ex. traumă, înec, intoxicații).

Fără tratament, răspunsul fiziologic al copilului bolnav/lezat va implica mecanisme compensatorii. Sistemul afectat încearcă să se adapteze la perturbările fiziopatologice apărute. Astfel, pentru o problemă circulatorie, răspunsul fiziologic inițial va fi la nivelul sistemului circulator, iar dacă există o problemă respiratorie vor avea loc modificări ale funcției respiratorii. Pe măsură ce starea pacientului se agravează şi celelate sisteme vor fi implicate ca parte a procesului compensator. Totuși starea copilului se poate agrava în continuare, conducând la insuficiență cardiacă decompensată sau insuficiență respiratorie decompensată. Deteriorarea în continuare a statusului insuficienței cardio-pulmonare va evolua inevitabil către stop cardio-respirator.

Rata de succes în resuscitarea stopurilor cardio-respiratorii la copii este mică; identificarea situațiilor de insuficiență cardiacă sau respiratorie premergătoare stopului este o prioritate, deoarece o intervenție rapidă şi eficientă se poate dovedi salvatoare.

Ordinea evaluării şi a intervențiilor terapeutice pentru orice copil grav bolnav sau traumatizat se bazează pe principiile ABCDE.

- A - calea aeriană – Airway
- B - respirația – Breathing.
- C - circulația – Circulation
- D – dizabilități (status neurologic) – Disability
- E – expunerea - Exposure

Temele D (adică, invaliditate, statusul neurologic) și E (orice condiții ulterioare care pot fi găsite, de exemplu erupții cutanate) sunt dincolo de domeniul de competență al ghidurilor de resuscitare dar trebuie incluse în noțiunea de suport vital pediatric.

Intervenţiile terapeutice sunt efectuate corespunzător la fiecare pas al evaluării, imediat ce tulburările sunt identificate. Nu se trece la următorul pas până când anomalia constatată la pasul precedent nu a fost tratată şi corectată pe cât posibil. Fiecare membru al echipei trebuie să conștientizeze algoritmul ABC. În cazul apariției unei deteriorări a pacientului, se recomandă reevaluarea bazată pe algoritmul ABCDE, reevaluând de la punctul A.

Alertarea unor echipe de intervenţie rapidă pediatrică sau de urgenţe medicale ar putea reduce riscul unui stop respirator şi/sau cardiac în cazul copiilor spitalizaţi în alte secţii decât cea de terapie intensivă. Această echipă ar trebui să includă cel puţin un medic pediatru cu cunoştinţe specifice în domeniu şi un asistent medical specializat în pediatrie, şi ar trebui să fie chemată să evalueze orice copil în stare potențial critică şi care nu este deja pacientul secției de terapie intensivă pediatrică (TI) sau al departamentului de urgențe pediatrice.

Diagnosticarea insuficienței respiratorii: evaluarea pașilor A și B

Evaluarea unui copil aflat în stare potențial critică începe cu evaluarea căii aeriene (A) şi a respirației (B) .

Insuficiență respiratorie poate fi definită ca fiind incapacitatea organismului de a menține un nivel adecvat de oxigen și dioxid de carbon. Mecanisme compensatorii fiziologice pot fi observate, cum ar fi o creștere a frecvenței respiratorii și a frecvenței cardiace, o creștere a efortului respirator, dar aceste semne nu sunt întotdeauna prezente.

Semnele insuficienței respiratorii includ:

- *Frecvența respiratorie* în afara intervalului normal pentru vârsta copilului – fie prea rapidă fie prea lentă.
- Inițial, *travaliu respirator* crescut care poate evolua în direcția travaliului respirator inadecvat/scăzut pe măsură ce pacientul obosește sau mecanismele compensatorii cedează, însoțit de zgomote ca stridorul, wheezing-ul, horcăituri sau dispariția zgomotelor respiratorii.
- Scăderea *volumului tidal* marcat prin respirație superficială, scăderea expansiunii toracice sau diminuarea zgomotelor respiratorii în inspir, la auscultație.
- *Hipoxemia* (fără/cu oxigen suplimentar) în general identificată datorită cianozei dar evaluată cel mai bine prin pulsoximetrie, ce o poate obiectiva înainte de apariția cianozei.

Există condiții mai puțin frecvente, care pot fi asociate cu insuficiența respiratorie, în care există o incapacitate a organismului de a manifesta aceste semne compensatorii fiziologice. Acestea sunt în mare parte din cauza condițiilor anormale neurologice (de exemplu, intoxicație sau comă) sau afecțiuni musculare (de exemplu miopatie) în cazul în care, din cauza slăbiciunii musculare copilul nu poate crește efortul respirator. Istoricul sau prezența oricăror manifestări clinice ale acestor situații sunt important de luat în considerare la evaluarea pacientului.

Mai pot exista semne asociate altor sisteme și organe care fie sunt afectate de ventilarea şi oxigenarea inadecvată, fie acționează pentru a compensa problema respiratorie. Acestea sunt detectabile în faza C a evaluării şi includ:

- Tahicardie cu frecvenţă crescătoare (mecanism compensator în încercarea de a crește aportul de oxigen).
- Paloare.
- Bradicardia (indicator general al pierderii mecanismelor compensatorii).
- Alterarea nivelului de conștiență (un semn că mecanismele compensatorii sunt depășite), apare datorită hipoperfuziei cerebrale.

Diagnosticarea insuficienței circulatorii: evaluarea pasului C

Insuficiența circulatorie este caracterizată printr-un dezechilibru între cererea datorată metabolismului celular şi aportul de oxigen şi nutrienți prin circulație. Mecanismele compensatorii fiziologice conduc la schimbări de frecvenţă cardiacă, de rezistenţă vasculară sistemică (care de obicei creşte ca răspuns adaptativ) şi de perfuzie tisulară şi de organ. În unele situații poate fi prezentă vasodilatație ca parte a răspunsului organismului la boală (ex. sindromul șocului toxic).

Semele de insuficienţă circulatorie pot include:

- Creşterea *frecvenţei cardiace* (bradicardia e un indicator general al pierderii mecanismelor compensatorii).
- Scăderea *tensiunii arteriale*.
- Scăderea *perfuziei periferice* (timp de reumplere capilară prelungit, scăderea temperaturii tegumentare, tegumente palide sau marmorate).
- *Puls periferic* slab sau absent.
- *Volum intravascular* scăzut sau crescut.
- Diureză scăzută.

Trecerea de la un status compensat la decompensare poate avea loc într-un mod imprevizibil. Prin urmare, copilul trebuie monitorizat, pentru a detecta și corecta prompt orice deteriorare a parametrilor fiziologici.

Celelalte sisteme pot fi și ele afectate:

- Frecvenţa respiratorie poate fi iniţial crescută, în încercarea de a creşte aportul de oxigen, apoi frecvenţa scade şi este însoţită de insuficienţă circulatorie decompensată;
- Nivelul de conştienţă poate scădea din cauza reducerii perfuziei cerebrale;
- Funcția cardiacă deficitară poate conduce la apariția decompensării cordului stâng (edem pulmonar acut) și drept (hepatomegalie și jugulare turgescente);
- Perfuzia tisulară neadecvată, acidoza metabolică și nivelul lactatului crescut se vor agrava progresiv fără terapie de corectare.

Diagnosticarea stopului cardiorespirator

Semnele stopului cardio-respirator includ:

- Areactivitate la stimuli dureroși (coma);
- Apnee sau respirații anormale (gasping);
- Circulație absentă;
- Paloare sau cianoză accentuată.

Palparea pulsului nu este de încredere ca singur determinant al necesității compresiilor toracice. Dacă există suspiciunea de stop cardiac, în absența semnelor de viață, salvatorii (laici sau profesioniști) ar trebui să înceapă RCP (fig.12.1) dacă nu sunt siguri că pot simți puls central într-un interval de 10 secunde (sugari - artera brahială sau femurală; copii - artera carotidă sau femurală). Dacă există vreun dubiu, începeți RCP. Dacă există personal calificat în ecocardiografie, această investigație ar putea ajuta la detectarea activității cardiace şi ale unor cauze potențial tratabile ale stopului. Totuși, ecocardiografia nu trebuie să interfere cu efectuarea compresiilor toracice.

Fig. 12.1. Tehnica compresiunilor cu ambele police sau cu vârful a două degete

Managementul insuficienței respiratorii și circulatorii

La copii există multe cauze pentru insuficiența respiratorie şi circulatorie, care se pot instala gradat sau brusc. Acestea pot fi inițial compensate, dar în mod normal se vor decompensa fără tratament adecvat. Insuficiența respiratorie sau circulatorie netratată va conduce la stop cardio-respirator. Din acest motiv, scopul suportului vital pediatric este intervenția rapidă şi eficientă în cazul copiilor cu insuficiență respiratorie şi circulatorie pentru a preveni evoluția spre stopul cardio-respirator.

Calea respiratorie şi respiraţia:

- Deschideţi calea respiratorie;
- Optimizați ventilația;
- Asiguraţi o oxigenare adecvată. Administraţi inițial oxigen 100%;
- Folosiţi monitorizarea funcției respiratorii (în primul rând pulsoximetria/SpO_2);
- Pentru obţinerea unei ventilaţii şi oxigenări adecvate poate fi necesară folosirea unor dispozitive auxiliare pentru managementul căilor aeriene - mască şi balon, mască laringiană (ML) sau asigurarea definitivă a căii aeriene prin intubație traheală şi ventilația cu presiune pozitivă;
- Pentru copilul intubat nivelul de dioxid de carbon end-tidal trebuie monitorizat;
- Foarte rar, poate fi necesară menţinerea căii respiratorii prin metode chirurgicale.

Circulaţia:

- Începeţi monitorizarea cardiacă (de primă linie – puls oximetria/SpO_2, electrocardiografia / ECG şi măsurarea non-invazivă a tensiunii arteriale);
- Asiguraţi abordul vascular. Acesta poate fi intravenos periferic (i.v.) sau intraosos (i.o.). Dacă este deja instalat un cateter venos central, ar trebui utilizat acesta;
- Administraţi un bolus de fluide (20ml/kg) şi/sau medicamente (cum ar fi inotrope, vasopresoare, antiaritmice) de ex. pentru a trata insuficiența circulatorie determinată de către hipovolemie sau maldistribuție, ca în cazul șocului septic sau anafilactic;
- Luați în considerare cu atenție utilizarea administrării în bolus de fluide în tulburările primare funcționale cardiace, de exemplu miocardita, cardiomiopatie;
- Nu administrați un bolus de lichide în afecțiuni febrile severe, când insuficiența circulatorie este absentă;
- Soluţiile izotonice cristaloide sunt recomandate ca fluid iniţial de resuscitare la sugarii şi copiii cu orice tip de şoc, inclusiv şocul septic.

- Evaluaţi şi reevaluaţi copilul continuu, începând de fiecare dată cu căile respiratorii apoi cu respiraţia şi în final circulaţia. Determinarea gazelor arteriale și a lactatului pot fi de ajutor.
- În timpul tratamentului, capnografia, monitorizarea invazivă a tensiunii arteriale, analiza gazelor sangvine, monitorizarea debitului cardiac, ecocardiografia şi saturaţia în oxigen a sângelui venos central ($ScvO_2$) ar putea fi utile pentru a orienta tratamentul insuficienţei respiratorii şi/sau circulatorii. Principiile generale de monitorizare și evaluare a impactului oricăror intervenții și răspunsul pacientului la acestea sunt esențiale în gestionarea copiilor grav bolnavi.

Calea aeriană:

Deschideți calea aeriană utilizând tehnici specifice SVB (Suport Vital de Bază). Dispozitivele orofaringiene şi nazofaringiene pentru calea aeriană pot ajuta la menţinerea acesteia. Folosiți calea orofaringiană doar în cazul copilului inconştient, care nu are reflex faringian. Folosiţi mărimea adecvată (măsurată de la incisivi la unghiul mandibulei), pentru a evita împingerea limbii posterior şi obstrucţia epiglotei sau compresiunea directă asupra glotei. Palatul moale al copilului poate fi lezat de introducerea unui dispozitiv orofaringian – evitaţi acest lucru prin introducerea cu grijă a acestuia; nu folosiți forța.

Canula nazofaringiană este de obicei mai bine tolerată în cazul copilului conştient sau semi-conştient (care are reflex faringian eficient), dar nu ar trebui să fie folosită dacă există o fractură de bază de craniu sau o coagulopatie. Adâncimea corectă de inserare ar trebui să fie de la nivelul nărilor la unghiul mandibulei însă trebuie reevaluată după inserare.

Aceste dispozitive auxiliare simple pentru managementul căii aeriene nu protejează calea aeriană de aspirarea secrețiilor, sângelui sau a conținutului gastric.

Dispozitive supraglotice, Masca laringiană (ML)

Deşi ventilaţia cu balon şi mască rămâne metoda de primă linie recomandată pentru obţinerea controlului asupra căii aeriene şi a ventilaţiei la copii, ML (fig.12.2.) este un dispozitiv auxiliar acceptabil pentru cadrele instruite să îl folosească.

Fig.12.2. Masca laringeană

Este eficientă în mod special în cazul obstrucţiilor de cale aeriană cauzate de anomalii supraglotice ale căii respiratorii sau dacă ventilaţia cu balon şi mască este dificil de efectuat sau nu este posibilă. Dispozitivele supraglotice nu asigură protecţie totală a căii aeriene împotriva

aspirării secreţiilor, sângelui sau conţinutului gastric, de aceea este necesară observarea continuă a pacientului.

Intubația traheală

Intubația traheală este metoda cea mai sigură şi eficientă de a stabili şi menține calea aeriană, de a preveni distensia gastrică, de a proteja plămânii împotriva aspirației pulmonare, de a face posibil controlul optim al presiunii în căile respiratorii şi de a permite obținerea presiunii expiratorii pozitive (PEEP) . Calea orală este preferabilă în timpul resuscitării. Intubația oro-traheală este mai rapidă şi mai simplă şi se asociază cu mai puține complicații decât în cazul intubației nazo-traheale. În cazul copilului conștient, utilizarea judicioasă a anestezicelor, sedativelor şi a medicamentelor cu efect blocant neuro-muscular este esențială pentru a evita tentativele multiple de intubație sau chiar eșecul acesteia. Doar personalul experimentat ar trebui să efectueze intubația.

Anatomia căii aeriene la copil diferă semnificativ de cea a unui adult; de aceea pentru intubarea unui copil este necesară o formare specială şi experiență. Examinarea clinică şi capnografia trebuie să fie folosite pentru a confirma plasarea corecta a sondei. Sonda traheală trebuie asigurată şi semnele vitale monitorizate. Este de asemenea esențială anticiparea unor potențiale probleme la nivel cardio-respirator şi planificarea unei tehnici alternative de management a căii aeriene în cazul în care traheea nu poate fi intubată.

Personalul care va efectua această manevră trebuie să dețină abilitățile adecvate in managementul avansat al căilor respiratorii la copil, incluzând folosirea medicamentelor pentru facilitarea intubației traheale.

Intubația în stopul cardio-respirator

Copilul aflat în stop cardio-respirator şi în comă profundă nu are nevoie de sedare sau de analgezie pentru a fi intubat. Cel care intubează trebuie să fie familiarizat şi să aibă experiență în efectuarea manevrei.

Mărimi ale sondelor traheale

O recomandare generală pentru diametrul intern al sondelor traheale (DI) pentru diferite vârste este arătată în tabelul 13.1, dar sonde cu o mărime mai mare şi una mai mică trebuind să fie întotdeauna disponibile. Mărimea sondei traheale poate de asemenea să fie estimată după lungimea corpului copilului, așa cum este măsurată de benzile de resuscitare.

Tabel 13.1. Diametrul intern al sondelor de intubație oro-traheale

	Fără balonaș	**Cu balonaș**
Nou născuți *Prematuri*	Vârsta gestațională în săptămâni/10	Nu se folosesc
Nou născuți *La termen*	3.5	De obicei nu se folosesc
Sugari	3.5-4.0	3.0-3.5
Copil 1-2 ani	4.0-4.5	3.5-4.0
Copil >2ani	Vârsta/4+4	Vârsta/4+3.5

Sonde cu balonaș vs. sonde fără balonaș

Sondele traheale fără balonaș au fost folosite tradițional pentru copii cu vârsta de până la 8 ani, dar sondele cu balonaș ar putea oferi avantaje în anumite circumstanțe, de exemplu în arsuri faciale, când complianța pulmonară este scăzută, rezistența căii aeriene este mare sau există pierderi mari de aer la nivelul glotei. Folosirea sondelor cu balonaș face mult mai probabilă alegerea unei sonde de dimensiuni potrivite încă de la prima încercare.

Sonda traheală cu balonaș, dacă are dimensiunea corectă este la fel de sigură pentru sugari şi copii (nu pentru nou născuți) ca o sondă fără balonaș dacă se acordă atenţie amplasării şi mărimii sale, ca şi presiunii cu care este umflat balonul. Deoarece o presiune excesivă în balonaș poate duce la leziuni ischemice la nivelul țesutului laringeal şi la stenoză, presiunea de umplere a balonașului trebuie monitorizată şi menținută sub 25 cmH_2O.

Confirmarea amplasării corecte a sondei

Deplasarea, plasarea greșită sau obturarea sondei are loc frecvent în cazul copilului intubat şi sunt asociate cu risc crescut de deces. Nici o tehnică individuală nu este 100% sigură pentru a diferenția intubarea esofagiană de cea traheală.

Evaluarea poziționării corecte a sondei este făcută prin:

- Observarea laringoscopică a sondei trecând de corzile vocale;
- Detectarea volumului end-tidal al CO_2 (prin colorimetrie sau capnometrie/grafie) dacă copilul are circulație spontană (acesta poate fi observat și împreună cu RCP efectuată eficient dar nu este complet de încredere);
- Observarea mișcării simetrice a peretelui toracic în timpul ventilației cu presiune pozitivă;
- Observarea condensului în tub în timpul fazei expiratorii a ventilației;
- Absența distensiei gastrice;
- Zgomote respiratorii de intensitate egală auzite prin auscultație bilaterală în axile şi în zonele apicale;
- Absența zgomotelor produse de intrarea aerului în stomac la ascultație;
- Îmbunătăţirea sau stabilizarea SpO_2 în intervalul aşteptat (semn tardiv!);
- Îmbunătăţirea ritmului cardiac înspre valoarea corespunzătoare vârstei (sau rămânerea în intervalul normal) (semn tardiv!)

Dacă copilul este în stop cardiorespirator şi nu se detectează CO_2 în expir în ciuda compresiilor toracice adecvate, sau dacă există vreun dubiu, confirmaţi poziţia sondei traheale prin laringoscopie directă. După plasarea corectă şi confirmarea acesteia asiguraţi sonda traheală şi reevaluaţi-i poziţia. Menţineţi capul copilului în poziţia neutră. Flectarea capului împinge sonda mai adânc în trahee în timp ce extensia ar putea-o scoate afară din calea aeriană.

Confirmaţi poziţia sondei traheale la jumătatea traheei prin radioscopie toracică; vârful sondei traheale ar trebui să fie la nivelul vertebrelor toracice 2 sau 3.

DOPES este un acronim util pentru detectarea cauzelor care pot provoca deteriorarea bruscă a stării unui copil intubat: De asemenea, este util în cazul unui copil care are nevoie de intubație şi, ulterior acesteia, nu prezintă nici o îmnunătățire. Când este găsit cauza, ar trebui să se ia măsuri pentru remedierea situației.

Deplasarea sondei traheale

Obturarea sondei traheale sau a schimbătorului de căldură şi umezeală

Pneumotorax sau alte afecțiuni pulmonare (bronhospasm, edem, hipertensiune pulmonară etc.)

Echipamentul defect (sursa de gaz, balonul cu mască, ventilatorul etc.)

Stomacul (distensia gastrică poate altera mecanica diafragmului)

Respiraţia

Oxigenarea

La începutul resuscitării administraţi oxigen în concentraţie (100%) .

Studii efectuate pe nou născuţi sugerează câteva avantaje ale utilizării aerului ambiental în timpul resuscitării. La copilul mai mare nu există dovezi care să probeze benficiile utilizării aerului în locul oxigenului, aşa că utilizaţi oxigen 100% pentru resuscitarea iniţială şi după restabilirea circulaţiei spontane (ROSC) titraţi fracţiunea de oxigen inspirată (FiO_2) pentru a obţine o SaO_2 de 94-98%. În cazul inhalării de fum (intoxicaţie cu monoxid de carbon) şi anemie severă oricum ar trebui menţinut un FiO_2 crescut până când problema a fost rezolvată, deoarece în aceste circumstanţe oxigenul dizolvat joacă un rol important în transportul oxigenului către țesuturi.

Ventilaţia

Personalul medical adesea ventilează excesiv în timpul RCP şi acest lucru poate fi nociv. Hiperventilaţia cauzează o presiune intratoracică crescută, scăderea perfuziei cerebrale şi coronariene şi rate mai mici de supraviețuire în modele de studiu pe animale, dar există de asemenea şi studii care sugerează neinfluențarea supraviețuirii. Deşi ventilaţia normală este obiectivul urmărit pe durata resuscitării, este dificil de ştiut cu precizie care este volumul pe minut care este administrat. Un indicator simplu pentru a administra un volum tidal acceptabil este de a obţine o ridicare uşoară a peretelui toracic. Folosiţi un raport de 15 compresii sternale la 2 ventilaţii şi frecvenţa de compresie de 100-120/min.

Hiperventilaţia accidentală in timpul CPR apare frecvent, mai ales atunci când traheea este intubată şi ventilațiile sunt efectuate în mod continuu, asincron cu compresiile toracice.

O dată ce circulaţia spontană a fost obţinută administraţi ventilaţii normale (frecvenţa/volum) pe baza vârstei victimei şi cât mai curând posibil prin monitorizarea volumului tidal final al CO_2 şi al valorilor gazelor sangvine.

O dată ce calea aeriană a fost protejată prin intubare traheală, continuaţi ventilaţia cu presiune pozitivă, 10-12/minut, fără a întrerupe compresiile toracice.

Aveţi grijă să vă asiguraţi că inflaţia pulmonară este adecvată pe durata compresiilor toracice. Când circulaţia este restabilită asiguraţi o ventilare normală (frecvența/volum), în funcție de vârsta copilului, precum şi prin monitorizarea valorilor end-tidal CO_2 şi a gazelor arteriale, pentru a obține o valoare normală a $PaCO_2$ şi a nivelului de oxigen arterial. Atât hipocapnia cât şi hipercapnia sunt asociate cu prognostic rezervat post stop cardio-respirator. Aceasta înseamnă că un copil ce prezintă ROSC trebuie ventilat de 12-24 ventilații/minut, corespunzător valorilor normale vârstei.

În câteva situații, la copii valorile normale pentru nivelurile de dioxid de carbon şi de oxigenare pot fi diferite de cele ale restului populației pediatrice, de exemplu la copiii cu boli pulmonare cronice sau afecțiuni cardiace congenitale.

Ventilația cu balon și mască

Ventilaţia cu balon şi mască (VBM) este eficientă şi sigură pentru un copil care are nevoie de ventilaţie asistată pentru o perioadă scurtă de timp, cum ar fi în condiţii de prespital sau într-un departament de urgenţă. Evaluaţi eficienţa VBM observând ridicarea adecvată a toracelui, monitorizând frecvenţa cardiacă, ascultând zgomotele respiratorii şi măsurând saturația periferică a oxigenului (SpO_2). Orice cadru medical cu responsabilități în tratamentul copiilor ar trebui să fie capabil să efectueze VBM eficient.

MONITORIZAREA RESPIRAȚIEI ȘI A VENTILAȚIEI

Volumul tidal final al CO_2 ($VTFCO_2$)

Monitorizarea volumului tidal final al CO_2 (End Tidal CO_2) cu un detector colorimetric sau cu un capnometru confirmă plasarea sondei traheal la copiii cântărind mai mult de 2kg, şi poate fi folosit în condiţii de prespital şi spital, dar şi în cazul transportului copilului. O schimbare de culoare sau prezenţa unei unde capnografice pe durata a patru respiraţii ventilate indică faptul ca sonda este în arborele traheobronsic, atât în prezenţa unui ritm care perfuzează cât şi în timpul stopului cardiac. Capnografia nu exclude intubarea unei bronhii. Absenţa CO_2 expirat pe durata stopului cardiorespirator nu garantează poziţia greşită a sondei, deoarece un volum tidal final scăzut al CO_2 poate reflecta un flux sangvin pulmonar scăzut sau absent.

Capnografia poate furniza informaţii asupra eficienţei compresiilor toracice şi poate da devreme o indicaţie referitoare la revenirea circulaţiei spontane. Trebuie acționat cu prudență atunci când se interpretează valorile $ETCO_2$, mai ales după administrarea de adrenalină sau alte medicamente vasoconstrictoare, când poate exista o scădere tranzitorie a valorilor sau după utilizarea de bicarbonat de sodiu care provoacă o creștere tranzitorie.

Deși un $ETCO_2$ mai mare de 2 kPa (15 mmHg), poate fi un indicator de resuscitare adecvată, dovezile actuale nu sprijină utilizarea unei valori de prag $ETCO_2$ ca indicator pentru calitatea resuscitării sau pentru întreruperea manevrelor de resuscitare.

Pulsoximetria

Evaluarea clinică a saturării cu oxigen a sângelui arterial la copil (SaO_2) este nesigură; de aceea monitorizați continuu saturația periferică a oxigenului prin pulsoximetrie (SpO_2). Pulsoximetria poate fi imprecisă în anumite condiții de exemplu dacă copilul este în insuficienţă circulatorie, în stop cardiorespirator sau are o perfuzie periferica slabă. În anumite circumstanțe, citirea SpO2 nu poate da o evaluare corectă a cantității totale de oxigen din sânge, deoarece măsoară doar cantitatea relativă de oxigen legat de hemoglobină. Prin urmare, în anemie, methemoglobinemie sau intoxicația cu monoxid de carbon, valorile SpO2 trebuie interpretate cu precauție.

Deși pulsoximetria este relativ simplă, este un indicator slab pentru deplasarea sondei traheale. Capnografia detectează deplasarea sondei traheale mai repede decât pulsoximetria și este modalitatea recomandată de monitorizare a acestui potențial incident.

Circulația

Accesul vascular

Accesul vascular este esenţial pentru a permite administrarea fluidelor, medicamentelor şi obţinerea probelor de sânge. Accesul venos poate fi dificil în timpul resuscitării unui sugar sau al

unui copil. La copii aflați în stare critică, în cazul în care accesul venos nu este posibil cu uşurinţă, accesul intraosos trebuie luat în considerare cât mai devreme posibil, în special dacă copilul este în stop cardiac sau insuficienţă circulatorie decompensată. În orice caz, la copii în stare critică, dacă stabilirea căii venoase nu are succes după un minut, introduceți un ac intraosos (i.o.).

Accesul intraosos

Accesul intraosos reprezintă o cale rapidă, sigură şi eficientă pentru administrarea medicamentelor, fluidelor şi produselor din sânge. Timpul necesar pentru instalarea efectelor şi timpul necesar pentru a atinge concentraţiile plasmatice adecvate este similar cu timpul necesar în cazul folosirii căii venoase centrale. Aspiratul din măduva osoasă poate fi utilizat pentru a stabili tipul sau grupa de sânge, pentru analize biochimice şi pentru măsurarea gazelor sangvine (valorile sunt comparabile cu cele ale gazelor din sângele venos central dacă nu au fost injectate medicamente în cavitatea osoasă). Oricum, mostrele pot defecta analizoarele şi trebuie folosite de preferinţă în analizoare cu cartuş. Spălaţi fiecare medicament cu un bolus de ser fiziologic, pentru a asigura dispersia dincolo de cavitatea medulară şi pentru a obţine o distribuţie mai rapidă în circulaţia centrală. Injectaţi bolusuri mari de fluid folosind presiunea manuală sau pompe de perfuzie. Accesul intraosos poate fi menţinut până când accesul i.v. definitiv a fost stabilit (fig.12.3).

Fig. 12.3. Accesul intraosos la copil.

Accesul intravenos

Accesul i.v. periferic asigură concentraţii plasmatice ale medicamentelor şi răspunsuri clinice echivalente cu accesul central sau i.o.. Calea intramusculară este preferată pentru administrarea adrenalinei în anafilaxie. Liniile venoase centrale asigură un acces mai sigur pe termen lung dar, comparate cu accesul i.o. sau i.v. periferic nu oferă avantaje în timpul resuscitării. Calea de administrare pe sondă traheală nu mai este recomandată.

Fluide și medicație

Atunci când un copil prezintă semne de insuficiență circulatorie cauzate de hipovolemie, este indicată administrarea de volume în mod controlat. Pentru copiii cu boli febrile şi care nu prezintă semne de insuficiență circulatorie, se va adopta o abordare prudentă a terapiei cu fluide,

cu reevaluarea frecventă a copilului. Soluţiile cristaloide izotone sunt recomandate drept fluidul iniţial de resuscitare pentru sugari şi copii cu orice fel de insuficienţă circulatorie.

Dacă perfuzia sistemică nu este adecvată, administraţi un bolus de 20ml/kg dintr-o soluţie cristaloidă izotonă chiar dacă tensiunea arterială sistemică este normală. După fiecare bolus evaluaţi starea clinică a copilului utilizând secvenţa ABCDE pentru a decide dacă mai este necesar un alt bolus sau este nevoie de alt tratament. La unii copii, este necesar din primele momente suport inotrop sau vasopresoare. În plus, datorită nivelului scăzut al stării de conștiență sau a deteriorării progresive a acesteia ori insuficiență respiratorie progresivă, unii dintre pacienți vor avea nevoie de intubație și ventilație mecanică, astfel încât să fie efectuate pregătiri în cazul în care aceste evenimente apar. Există tot mai multe dovezi pentru utilizarea soluțiilor cristaloide echilibrate, deoarece acestea induc mai puțin acidoză hipercloremică.

În șocul hipovolemic cu risc vital, (pierdere rapidă de sânge în traumatisme), limitarea utilizării cristaloidelor în favoarea unui regim de transfuzie masivă de sânge poate fi necesară. Există diferite regimuri ce combină plasma, trombocite si alte produse din sânge în furnizarea de transfuzii masive de sânge, astfel încât regimul utilizat ar trebui să fie în conformitate cu protocoalele locale. În mod similar, în alte tipuri de șoc, atunci când sunt date mai multe bolusuri de cristaloide, administrarea unor produse din sânge ar trebui să fie luată în considerare în timp util, pentru a trata efectele diluționale. Evitaţi soluţiile care conţin dextroză, cu excepţia cazului în care există hipoglicemie. Monitorizaţi nivelurile glicemiei şi evitaţi hipoglicemia; sugarii şi copii mici sunt în mod particular predispuşi la hipoglicemie.

Adenozina

Adenozina este un nucleotid endogen care produce un bloc atrio-ventricular (AV) de scurtă durată şi împiedică reintrarea prin fasciculul accesor la nivelul nodului AV. Adenozina este recomandată pentru tratamentul tahicardiei supraventriculare (TSV). Este un medicament sigur, deoarece are un timp de înjumătăţire scurt (10 s); administraţi-l intravenos la nivelul mebrului superior sau al venelor centrale pentru pentru a micşora timpul necesar pentru a ajunge la inimă. Adenozina poate cauza asistolă, de scurtă durată, astfel încât pacientul trebuie să fie monitorizat încontinuu. Administraţi rapid adenozina urmată de un jet de 3-5 ml de ser fiziologic. Adenozina trebuie utilizată cu prudenţă în cazul astmaticilor, blocurilor AV de grad II sau III, sindroamelor cu interval QT lung şi persoanelor cu transplant cardiac.

Adrenalina (epinefrina)

Adrenalina este o catecolamină endogenă cu acţiuni puternice adrenergice α, β_1 si β_2. Este un medicament de primă linie în algoritmii de tratament ai stopului cardiac pentru ritmuri şocabile şi neşocabile. Adrenalina induce vasoconstricţie, creşte presiunea diastolică şi prin aceasta îmbunătăţeşte presiunea de perfuzie a arterelor coronare, creşte contractilitatea miocardică, stimulează contracţiile spontane şi creşte amplitudinea şi frecvenţa fibrilaţiei ventriculare (FV), astfel crescând probabilitatea defibrilării cu succes.

În resuscitarea cardiopulmonară, doza recomandată de adrenalină administrată i.v./i.o. la copii pentru prima doză şi următoarele este de 10 μg/kg. Doza unică maximă este de 1mg. Dacă este necesar, administraţi doze suplimentare de adrenalină la fiecare 3-5 minute, respectiv la fiecare două cicluri.

Utilizarea unei doze unice, mai mari de adrenalină (peste 10 micrograme/kg) nu este recomandată de rutină, deoarece nu creşte rata de supravieţuire şi nici recuperarea neurologică după stopul cardiorespirator.

O dată ce s-a restabilit circulaţia spontană, o perfuzie continuă cu adrenalină ar putea fi necesară. Efectele sale hemodinamice sunt legate de doză; de asemenea, există o variabilitate foarte mare a răspunsului de la copil la copil; de aceea, titraţi doza până la obţinerea efectului dorit. Dozele mari administrate în perfuzie pot produce vasoconstricţie excesivă, compromiţând fluxul sangvin al extremităţilor, mezenteric şi renal. Adrenalina în doze mari poate cauza hipertensiune severă şi tahiaritmii.

Pentru a evita leziunile tisulare este esenţial să administraţi adrenalina printr-o linie sigură intravasculară (i.v. sau i.o.). Adrenalina (şi alte catecolamine) este inactivată de soluţiile alcaline şi nu ar trebui să fie amestecată niciodată cu bicarbonat de sodiu.

Amiodarona în tratamentul pediatric al Fibrilației Ventriculare (FV) / Tahicardiei Ventriculare fără puls (TV fără puls) rezistente la defibrilare

Amiodarona poate fi utilizată în tratamentul pediatric al Fibrilației Ventriculare(FV) / Tahicardiei Ventriculare fără puls (TV fără puls) rezistente la defibrilare. Amiodarona este un inhibitor necompetitiv al receptorilor adrenergici: deprimă conducerea în ţesutul miocardic şi prin urmare încetineşte conducerea AV şi prelungeşte intervalul QT şi perioada refractară. Amiodarona poate fi administrat ca parte a algoritmului de stop cardiac în gestionarea FV refractare / TV fără puls. Este administrată după al treilea șoc în bolus de 5 mg/kg (și poate fi repetată după cincilea șoc). Exceptând cazul în care este administrată pentru tratamentul FV refractare/TV fără puls, amiodarona trebuie injectată încet (într-un interval de 10-20 minute) sub monitorizarea tensiunii arteriale sistemice şi a ECG pentru a evita apariţia hipotensiunii. Acest efect este mai rar în cazul soluţiei apoase. Alte efecte secundare rar întâlnite dar semnificative sunt bradicardia şi TV polimorfă.

Lidocaina a fost sugerată de COSTR ca o alternativă, dar cei mai mulți practicieni aplică ghidurile care au declarat amiodarona ca fiind drogul de primă intenție. Consiliul European de Resuscitare recomandă că medicii ar trebui să utilizeze medicamentul cu care sunt familiarizați și pentru care au cunoștințe despre reacțiile adverse cunoscute, frecvente sau rare. Lidocaina este utilizată în mod obișnuit ca anestezic local, dar este și un medicament antiaritmic clasa-1b. Lidocaina este o alternativă la amiodaronă în cazurile de FV / TV fără puls rezistente la defibrilare la copii. Aceasta poate fi utilizată cu o doză de încărcare de **1 mg kg-1** (doză de 100 mg / doza maximă), urmată de perfuzie continuă la 20-50 micrograme kg/1min. Toxicitatea poate să apară în cazul în care există o patologie renală sau hepatică de bază.

Atropina

Atropina accelerează pace-makerii sinusal şi atrial prin blocarea răspunsului parasimpatic. Doza uzuală este de 20 µg/kg. Poate creşte conducerea AV. Dozele mici (<100 µg) pot cauza bradicardie paradoxală.

În bradicardia cu perfuzie tisulară slabă care nu răspunde la ventilaţie şi oxigenare, medicamentul de primă linie este adrenalina, nu atropina.

Atropina este recomandată doar pentru tratamentul bradicardiei cauzată de tonusul vagal crescut sau de toxicitatea unor medicamente colinergice. Rolul său în intubatia de urgență pentru copil este încă neclar, deoarece nu există raportate beneficii pe termen lung ulterior ROSC.

Calciul

Calciul este esenţial pentru funcţionarea miocardului dar folosirea de rutină a calciului nu îmbunătăţeşte rezultatele după stopul cardio-respirator. Calciul este indicat în prezenţa hipocalcemiei, supradozei de blocante de canale de calciu, hipermagnezemiei şi a hiperpotasemiei.

Suplimentarea cu calciu poate fi necesară atunci când se administrează transfuzii masive de sânge, de ex. ca răspuns la pierderea de sânge în trauma, sau atunci când sunt administrate volume mari de fluid; nivelurile de calciu trebuie să fie monitorizate şi se va administra calciu pentru a mentine nivelurile sanguine normale.

Glucoza

Datele de la nou-născuţi, copii şi adulţi indică faptul că atât hiper- cât şi hipoglicemia sunt asociate cu o supravieţuire scăzută după stopul cardio-respirator, dar nu este sigur dacă există o relaţie de cauzalitate sau mai degrabă o asociere. Verificaţi glicemia plasmatică sau sanguină şi monitorizaţi-o atent în cazul oricărui copil bolnav sau traumatizat, inclusiv după stop cardiac. Nu administraţi fluide care conţin glucoză în timpul RCP decât dacă există hipoglicemie. Evitaţi hiper şi hipoglicemia după ROSC. Controlul strict al glicemiei nu a demonstrat beneficii asupra supravieţuirii în cazul adulţilor comparativ cu controlul moderat şi creşte riscul de hipoglicemie la nou-născuţi, copii şi adulţi.

Magneziul

Tratamentul cu magneziu este indicat la copilul cu hipomagnezemie documentată sau cu TV cu torsada vârfurilor indiferent de cauză.

Bicarbonatul de sodiu

Nu există dovezi pentru administrarea de rutină a bicarbonatului de sodiu pe durata stopului cardio-respirator. După efectuarea ventilaţiilor şi a compresiunilor toracice eficiente şi după administrarea adrenalinei, bicarbonatul de sodiu poate fi luat în considerare în cazul copilului în stop cardio-respirator prelungit şi/sau acidoză metabolică severă. De asemenea bicarbonatul de sodiu poate fi considerat în cazul instabilităţii hemodinamice asociată cu hiperpotasemie sau în managementul intoxicaţiei cu antidepresive triciclice. Cantităţi excesive de bicarbonat de sodiu pot împiedica livrarea oxigenului la ţesuturi, pot produce hipopotasemie, hipernatremie, hiperosmolalitate şi acidoză cerebrală.

Defibrilatoarele

Defibrilatoarele sunt manipulate fie automat fie manual şi pot fi capabile să administreze fie şocuri monofazice, fie bifazice. Defibrilatoare manuale capabile să administreze cantitaţile de energie necesare de la nou-născuţi până la adulţi trebuie să existe în dotarea spitalelor şi a celorlalte unităţi sanitare care tratează copii cu risc de stop cardiorespirator. Defibrilatoarele automate externe (AED) sunt pre-setate pentru toate variabilele inclusiv doza de energie.

Mărimea electrozilor adezivi/padelelor pentru defibrilare

Alegeţi cele mai mari padele disponibile pentru a asigura un contact bun cu peretele toracic. Mărimea ideală nu este cunoscută dar trebuie să existe o separare bună între electrozi.

Mărimile recomandate sunt:

- 4.5 cm diametru pentru sugari şi copii cântărind <10kg
- 8-12 cm diametru pentru copii >10 kg (mai mari de un an)

Pentu a scădea impedanţa pielii şi toracelui, este nevoie de o interfaţă conductoare de electricitate între piele si padele. Padelele cu gel sau electrozii de defibrilare auto-adezivi sunt cele mai eficiente interfețe de defibrilare. Utilizarea electrozilor auto-adezivi facilitează RCP continuu și eficient. Nu folosiți gel ecografic, comprese înmuiate în soluție salină, padele sau comprese înmuiate în alcool sau gel ecografic.

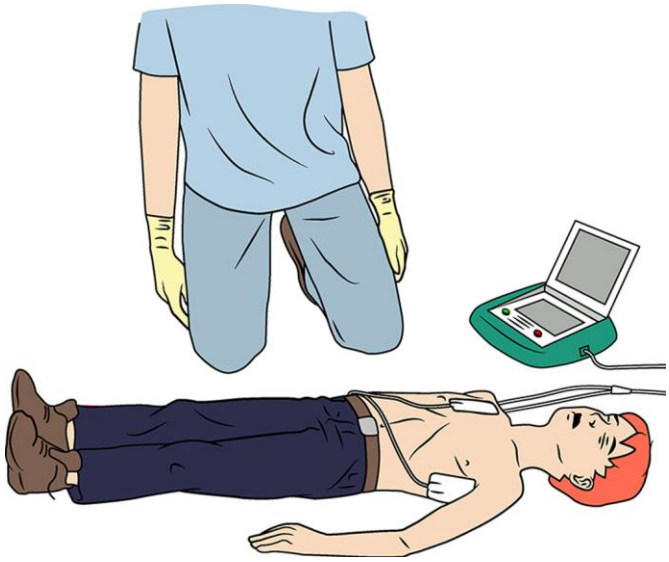


Fig. 12.4. Poziţia padelelor

Aplicaţi padelele ferm în poziţie antero-laterală pe pieptul gol al victimei, o padelă plasată sub clavicula dreaptă iar cealaltă în axila stângă (fig.12. 4). Dacă padelele sunt prea mari şi există posibilitatea formării unui arc electric între padele, una trebuie plasată în zona superioară a spatelui, sub omoplatul stâng iar cealaltă anterior, în stânga sternului. Această poziţie este cunoscută ca poziţionarea antero-posterioară şi este de asemenea acceptată.

Pentru a scădea impedanţa transtoracică în timpul defibrilării, aplicaţi o forţă de 3 kg pentru copiii cântărind <10 kg şi 5 kg pentru copiii mai mari. În practică, aceasta înseamnă că padelele trebuie aplicate ferm.

Energia de defibrilare/cardioversie la copii

Nu este cunoscută încă doza ideală de energie pentru defibrilarea sigură şi eficientă. Şocurile bifazice sunt la fel de eficiente şi produc mai puţine disfuncţii miocardice decât şocurile monofazice. Studiile pe modele animale arată că se obţin rezultate mai bune cu doze pediatrice de 3-4 J/Kg decât cu doze mai mici, sau doze pentru adult, dar nu există date care să susțină o schimbare a strategiei actuale cu o doză inițială de 2-4 J/kg. În Europa, din motive de simplificare, vom continua să recomandăm 4 J/kg pentru defibrilarea inițiale și pentru cele ulterioare. Atunci când se utilizează un defibrilator manual, energia indicată atât pentru primul şoc cât şi pentru următoarele este de 4 J/Kg (preferabil bifazic dar este acceptabil şi monofazic).

Dacă nu este disponibil niciun defibrilator manual, folosiţi un DEA care poate recunoaşte ritmurile şocabile pediatrice. DEA ar trebui echipat cu un atenuator de doză care scade energia administrată, la o doză mai mică, mai potrivită pentru copii cu vârste între 1 şi 8 ani (50-75J). Dacă un asemenea DEA nu este disponibil, folosiţi un DEA standard reglat pentru nivelele de energie de la adult. Pentru copii de peste 8 ani, folosiţi un DEA standard cu padele standard. Deşi dovezile în sprijinul recomandării de folosire a DEA (preferabil cu atenuator de doză) la copii sub un an sunt limitate la câteva cazuri raportate, acest lucru este acceptabil dacă nu există altă opţiune.

SUPORTUL VITAL AVANSAT ÎN STOPUL CARDIORESPIRATOR LA COPIL

ABC Începeţi şi continuaţi SVB (suportul vital de bază)

A și B Oxigen şi ventilaţie (mască şi balon)

- Ventilaţie cu presiune pozitivă cu concentraţie mare a oxigenului inspirat (100%)
- Monitorizați funcția cardiacă
- Evitaţi epuizarea salvatorului schimbând frecvent persoana care efectuează compresiile toracice
- Monitorizaţi pacientul

C Evaluaţi ritmul cardiac şi semnele vitale (± verificaţi pulsul central maxim 10 secunde)

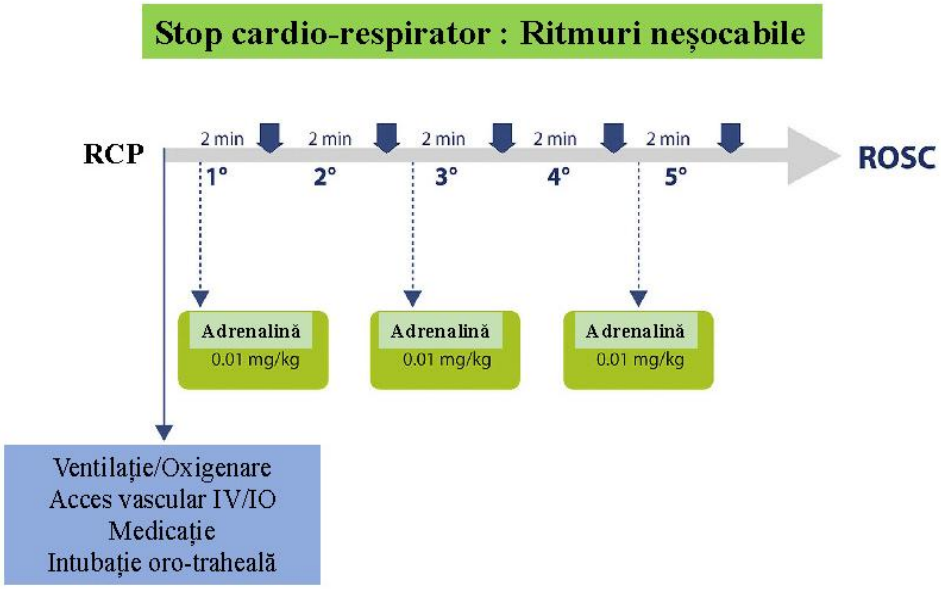


Fig. 12.5. Secvența de terapie în ritmuri neșocabile

Ritm neşocabil: asistolă, activitate electrică fără puls (AEP)

- Administraţi adrenalină i.v. sau i.o. (10 micrograme/kg), repetaţi la 3-5 minute (fig.12.5).
- Identificaţi şi trataţi cauzele reversibile (4H si 4T)

Cauze reversibile ale stopului cardiac

Cauzele reversibile ale stopului cardiac luate în considerare trebuie evaluate pe baza algoritmului 4H şi 4 T:

- Hipoxia
- Hipovolemia
- Hiper/Hipopotasemia
- Hipotermia
- Pneumotorax sufocant
- Tamponada cardiacă
- Toxice/Intoxicaţie medicamentoasă
- Tromboza (coronariaă sau pulmonară)

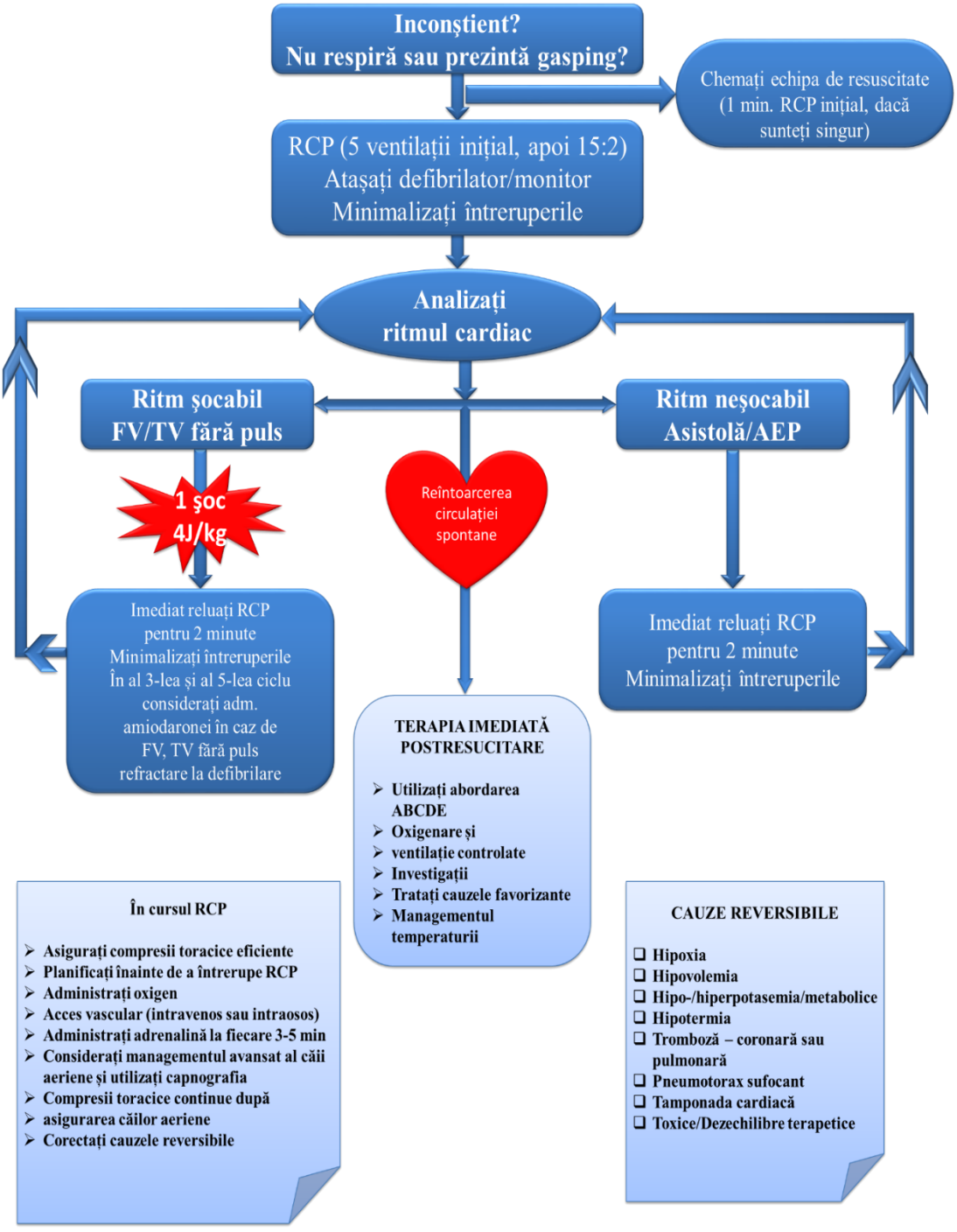


Fig. 12.6. Algoritm Suportul Vital Avansat Pediatric

Ritm şocabil - FV/TV fără puls

Defibrilare imediată (4J/kg)

- Încărcaţi defibrilatorul în timp ce un alt salvator continuă compresiile toracice.
- O dată ce defibrilatorul s-a încărcat, întrerupeţi compresiile toracice, asiguraţi-vă că nimeni nu atinge pacientul. Reduceţi la minim intervalul dintre oprirea compresiilor toracice şi administrarea şocului –chiar şi o întârziere de 5-10 secunde va reduce şansele de reuşită ale defibrilării.
- Administraţi un şoc.
- Reîncepeţi RCP cât mai repede posibil fără a reevalua ritmul.
- Dupa 2 minute verificaţi ritmul cardiac pe monitor.
- Administraţi al doilea şoc (4J/kg) dacă în continuare este FV/TV fără puls.
- Efectuaţi RCP pentru 2 minute fără a reevalua ritmul.
- Întrerupeţi pentru scurt timp pentru a reevalua ritmul; dacă este încă FV/TV fără puls administraţi al treilea şoc cu 4J/kg.
- Administraţi adrenalină 10 µg/kg şi amiodaronă 5mg/kg după al treilea şoc odată ce aţi reluat RCP.
- Administraţi adrenalină la fiecare ciclu (la fiecare 3-5 minute în timpul RCP).
- Administraţi a doua doză de amiodaronă 5mg/kg dacă după al cincilea şoc ritmul este în continuare FV/TV fără puls (fig.12.7.). Lidocaina poate fi utilizată ca alternativă la adrenalină.

Dacă ritmul se menţine FV/TV fără puls, continuaţi cu cicluri alternative de şocuri cu 4J/kg şi câte 2 minute de RCP. Dacă există semne vitale, verificaţi monitorul; dacă ritmul este regulat, verificaţi semnele vitale şi pulsul central şi evaluaţi statusul hemodinamic al copilului (tensiunea arterială, pulsul periferic, timpul de reumplere capilară).

Identificaţi şi trataţi cauzele reversibile (4H şi 4 T) ţinând cont de faptul că primele două cauze din categoria H (hipoxia şi hipovolemia) au cea mai mare prevalenţă în cazul copilului în stare critică, şi că dezechilibrele electrolitice şi toxicele sunt o cauză frecventă de aritmii.

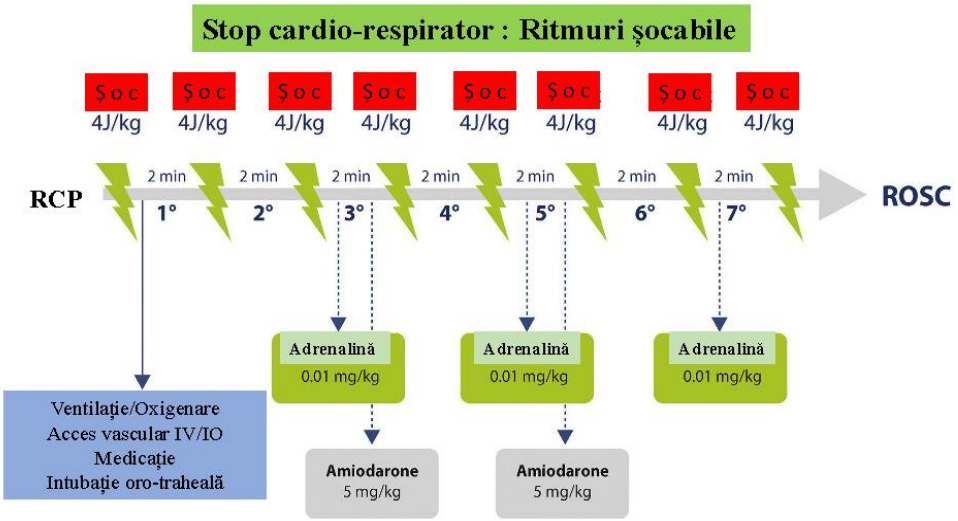


Fig. 12.7. Algoritm tratament ritmuri șocabile

Dacă defibrilarea a avut succes dar reapare FV/TV fără puls, reluaţi RCP, administraţi amiodaronă şi defibrilaţi cu energia care a fost eficientă anterior. Administraţi apoi amiodarona în perfuzie continuă.

Monitorizarea cardiacă

Ataşaţi electrozii sau padelele cât mai repede pentru analiza ritmului (ritm şocabil sau neşocabil). Monitorizarea invazivă a tensiunii arteriale poate fi utilă pentru creşterea eficienţei compresiilor toracice dar nu trebuie sa întârzie aplicarea măsurilor de suport vital de bază şi avansat.

Ritmurile non şocabile sunt: activitatea electrică fără puls (AEP), bradicardia (<60 bpm fără semne de circulaţie) şi asistola. Frecvent, AEP şi bradicardia sunt cu complexe QRS largi.

Ritmurile şocabile sunt TV fără puls şi FV. Apariţia acestor ritmuri de stop cardiac este mai probabilă în cazul adolescenţilor sau copiilor cu afecţiuni cardiace.

Ritmuri fără indicație de șoc

Cele mai multe stopuri cardiorespiratorii la copii şi adolescenti au origine respiratorie. De aceea, o perioadă imediată de RCP este obligatorie la acest grup de vârstă înainte de a căuta un AED sau un defibrilator manual, dat fiind că disponibilitatea lui imediată nu va îmbunătăţi rezultatele resuscitării unui stop de cauză respiratorie. Efectuarea RCP de către martori este asociată cu rezultate mai bune d.p.d.v. neurologic la adult şi copil.

Cel mai des întâlnite ritmuri pe ECG la sugari, copii şi adolescenti cu stop cardiorespirator sunt asistola şi AEP. AEP este caracterizată de activitate electrică ritmică, cu complexe largi sau înguste, de obicei (dar nu întotdeauna) cu un ritm lent şi absenţa pulsului. De obicei urmează unei perioade de hipoxie sau de ischemie miocardică, dar ocazional poate avea o cauză reversibilă (cum ar fi unul din cei 4H si 4T) care a condus la o scădere a debitului cardiac.

Ritmuri cu indicație de șoc

FV primară apare într-un procent care variază de la 3.8% la 15% din stopurile cardiorespiratorii la copii. Incidenţa FV/TV fără puls creşte cu vârsta.

Determinantul primar al supravieţuirii după un stop cardiorespirator prin de FV/TV fără puls este timpul scurs până la defibrilare. Defibrilarea în prespital în primele 3 minute ale unor stopuri determinate de FV la adult la instalarea cărora au existat martori, duce la un procent de supravieţuire >50%. Succesul defibrilării scade dramatic cu cât timpul până la defibrilare este mai lung: pentru fiecare minut de întârziere a defibrilarii (fără nici un fel de RCP) rata de supravieţuire scade cu 7-10%. Supravieţuirea după mai mult de 12 minute de FV la victimele adulte este <5%. RCP efectuată înaintea defibrilării pentru intervale de raspuns mai lungi de 5 minute a ameliorat rezultatele resuscitării conform unor studii dar nu şi în altele.

FV secundară este prezentă într-un anumit moment în până la 27% din evenimentele de resuscitare din spital. Aceasta are un prognostic mult mai rezervat decât FV primară.

MEDICAMENTELE ÎN RITMURILE ȘOCABILE

Adrenalina (epinefrina)

Adrenalina se administrează la fiecare 3-5 minute, la fiecare două cicluri de resuscitare pe cale i.v. sau i.o..

Amiodarona sau Lidocaina

Ambele medicamente au indicație în cazul FV/TV fără puls rezistente la defibrilare.

Suportul vital extracorporeal

Suportul vital extracorporeal ar trebui luat în considerare pentru copiii cu stop cardiac refractar la RCP convenţională, dacă stopul are loc într-un mediu supra specializat unde echipamentele şi personalul antrenat pentru suportul vital extracorporeal (SVE) sunt disponibile pentru a iniţia rapid SVE.

ARITMIILE

Aritmii instabile

Verificaţi prezenţa semnelor vitale şi a pulsului central la orice copil cu aritmie; dacă semnele de viaţă sunt absente, trataţi ca în cazul stopului cardiorespirator. Dacă copilul prezintă semne vitale şi are puls central, evaluaţi statusul hemodinamic. În cazul în care statusul hemodinamic este compromis, primii paşi sunt:

1. Deschideţi calea respiratorie.
2. Administraţi oxigen şi asistaţi ventilaţia în funcţie de necesităţi.
3. Atasaţi monitorul ECG sau defibrilatorul şi evaluaţi ritmul cardiac.
4. Apreciaţi dacă ritmul este lent sau rapid pentru vârsta copilului.
5. Apreciaţi dacă ritmul este regulat sau neregulat.
6. Măsuraţi complexele QRS (complexe înguste <0.08 sec; Complexe largi >0.08 sec).
7. Opţiunile de tratament depind de stabilitatea hemodinamică a copilului.

Bradicardia

Bradicardia este cauzată de obicei de hipoxie, acidoză şi/sau hipotensiune severă; poate evolua spre stop cardiorespirator. Administraţi oxigen 100%, şi la nevoie ventilaţi cu presiune pozitivă în cazul oricărui copil care prezintă bradicardie şi insuficienţă circulatorie.

Dacă un copil cu insuficienţă cardiacă decompensată are o frecvenţă cardiacă <60 bătăi/min şi nu răspunde rapid la ventilarea cu oxigen, începeţi compresiile toracice şi administraţi adrenalină.

Pacing-ul cardiac (fie transvenos fie extern) nu este în general util în timpul resuscitării . Poate fi luat în considerare în cazuri de bloc AV sau disfuncţie a nodului sinusal care nu răspund la oxigenare, ventilare, compresii toracice şi alte medicamente; pacing-ul nu este eficient în asistolă sau în aritmiile cauzate de hipoxie sau ischemie.

Tahicardia

Tahicardia cu complexe înguste

Dacă ritmul cel mai probabil este tahicardia supraventriculară, manevrele vagale (Valsalva sau reflexul de scufundare in apă rece) pot fi folosite la copiii stabili hemodinamic. Acestea pot fi folosite şi la copiii instabili hemodinamic, dar numai dacă aplicarea lor nu întârzie cardioversia medicamentoasă sau electrică.

Adenozina este de obicei eficientă pentru conversia tahicardiei supraventriculare în ritm sinusal. Aceasta se administreaza rapid prin injectare intravenoasa cât mai aproape posibil de inimă (vezi mai sus), şi urmată imediat de un bolus de ser fiziologic. Dacă instabilitatea hemodinamică a copilului este prea mare renunţaţi la manevrele vagale şi la adenozină şi încercaţi cardioversia electrică imediat. De asemenea, cardioversia electrică (sincronizată cu unda R) este indicată când accesul vascular nu este disponibil, sau când tentativa de conversie a ritmului cu adenozină a eşuat. Prima doză de energie pentru cardioversia electrică este de 1 J/Kg iar a doua doză este de 2 J/Kg . În cazul în care cardioversia eşuează, administraţi amiodaronă sau procainamidă sub îndrumarea unui cardiolog sau a unui anestezist pediatric înainte de a treia încercare. Verapamilul poate fi folosit ca alternativă la copiii mai mari dar nu ar trebui folosit de rutină la copiii mici.

Câteva studii au demonstrat eficienţa amiodaronei în tratamentul tahicardiei cu complexe înguste la copii. În cazul unui copil stabil hemodinamic, este recomandată consultarea cât mai curând a unui expert, înainte de administrarea amiodaronei. De asemenea, acesta ar trebui consultat asupra strategiilor alternative de tratament, deoarece dovezile în sprijinul folosirii altor medicamente în tratamentul tahicardiei cu complexe înguste sunt limitate şi neconcludente. Dacă amiodarona este folosită în aceste circumstanţe, evitaţi administrarea rapidă, deoarece adesea apare hipotensiune.

Tahicardia cu complexe largi

Tahicardia cu complexe QRS largi este rar întâlnită la copii şi are cel mai probabil origine supraventriculară decât ventriculară. Totuşi, la copiii instabili hemodinamic, aceasta trebuie considerată a fi TV până la proba contrarie. Tahicardia ventriculară survine cel mai adesea la copilul cu boală cardiacă preexistentă (după chirurgie cardiacă, cardiomiopatii, miocardită, tulburări electrolitice, interval QT prelungit, cateter central intracardiac).

Cardioversia sincronă este tratamentul de elecţie pentru TV instabilă cu puls. Luaţi în considerare medicaţia antiaritmică dacă o a doua tentativă de cardioversie eşuează sau daca TV reapare.

S-a demonstrat că amiodarona este eficientă in tratamentul aritmiilor pediatrice, deşi efectele secundare cardiovasculare sunt frecvente.

Aritmiile stabile

În timp ce menţineţi calea aeriană, respiraţia şi circulaţia copilului, contactaţi un expert înainte de a iniţia terapia. În funcţie de antecedentele patologice ale copilului, tabloul clinic şi diagnosticul ECG, un copil stabil cu tahicardie cu complexe QRS largi poate fi tratat pentru TSV folosind manevre vagale sau adenozină.

Managementul stării post- resuscitare

Restabilirea circulaţiei spontane (ROSC) a fost descrisă ca fiind o stare patologică creată de succesul RCP după o perioadă lungă de hipoxie-ischemie. Managementul stării post-SCR trebuie să fie o activitate multidisciplinară şi să includă toate mijloacele necesare pentru recuperarea neurologică completă. Principalele obiective sunt de a corecta leziunile cerebrale şi disfuncţiile miocardice şi de a trata răspunsul sistemic la ischemie/reperfuzie şi orice boală ce poate acționa ca factor precipitant.

Disfuncția miocardică

Disfuncţia miocardică este frecventă după RCP. Medicaţia vasoactivă (adrenalina, dobutamina, dopamina şi noradrenalina) poate ameliora statusul hemodinamic al copilului post-SCR, dar dozele vor fi titrate pentru a menține o valoare a TA sistolice de cel puțin >5 percentile corespunzătoare vârstei.

Strategia optimă pentru a evita hipotensiunea, adică utilizarea fluidelor parenterale versus inotrope și/sau vasopresoare la copii, post ROSC, rămâne neclară în prezent. Necesitatea de a folosi agenți medicamentoși pentru a menține o tensiune arterială normală este un factor de prognostic nefavorabil. Orice intervenție trebuie să fie monitorizată și adaptată în funcție de răspunsul fiziologic al copilului. Reevaluarea copilului este esențială pentru îmbunătățirea rezultatelor de succes post ROSC.

Obiectivele oxigenoterapiei și ventilației

Obiectivul este obținerea unei valori a PaO_2 normale (normoxemia) post-ROSC, odată ce un pacient este stabilizat. Este necesară titrarea administrării oxigenului pentru reducerea riscului hipoxemiei accidentale. O provocare suplimentară pentru pediatrie include identificarea unor valori recomandate, corespunzătoare pentru subpopulații de pacienti specifice (de exemplu, sugari și copii cu boli cardiace cianogene).

Există dovezi insuficiente în pediatrie pentru a sugera un obiectiv specific printr-o valoare țintă a PaO_2, dar $PaCO_2$ trebuie măsurată după ROSC și ajustată prin terapie în funcție de caracteristicile și nevoile specifice fiecărui caz. În general se preferă normocapnia, cu toate că această decizie ar putea fi parțial influențată de context și boală. De exemplu, nu este clar dacă o strategie de hipercapnie usoară, permisivă, nu ar putea fi benefică pentru copii cu insuficiență respiratorie ventilați mecanic.

Controlul și managementul temperaturii

Hipotermia ușoară prezintă un profil de siguranță acceptabil la adulți și nou-născuți. Recent, studiul THAPCA din pre-spital a arătat că hipotermia (32-34°C), cât și normotermia controlată (36-37.5°C), ar putea fi utilizate la copii. Studiul nu a arătat o diferență semnificativă în ceea ce privește prognosticul (statusul neurologic urmărit la un an).

Mai mult, hipertermia apărută frecvent în perioada post-stop cardio-respirator este potențial dăunătoare și ar trebui să fie evitată. După ROSC, un control strict al temperaturii trebuie să fie menținut pentru a evita hipertermia (> 37.5°C) și hipotermia severă (< 32°C).

Controlul glicemiei

Atât hiper cât şi hipoglicemia pot reduce şansele de vindecare la adulţii şi copiii în stare critică şi trebuie evitate, dar controlul riguros al glicemiei poate fi de asemenea nociv. Deşi dovezile existente sunt insuficiente pentru a sprijini sau respinge o strategie specifică de management a glucozei la copii cu ROSC după stop cardiac, este bine să monitorizaţi glucoza sangvină şi să evitaţi atât hipoglicemia, cât şi hiperglicemia susţinută.

Prognosticul stopului cardiorespirator

Deşi există câţiva factori predictivi pentru evoluţia după stopul cardiorespirator şi resuscitare, nu există ghiduri simple care să determine când anume eforturile de a resuscita devin inutile.

Factorii relevanţi pentru decizia de a continua resuscitarea includ cauza stopului, antecedentele personale patologice, vârsta, locul instalării stopului, dacă au existat martori, timpul cât a stat fără tratament („fără circulație"), numărul de doze de adrenalină, valoarea end-tidal CO_2, prezenţa unui ritm şocabil ca prim ritm monitorizat sau ulterior, promptitudinea suportului vital extracorporeal pentru un proces patologic reversibil, şi situaţii speciale asociate (cum ar fi înecul în apă foarte rece, expunerea la substanţe toxice).

Rolul EEG ca factor de prognostic este încă neclar. Problemele din literatura de specialitate în acest domeniu, în a identifica factorii individuali prognostici, sunt că studiile nu au fost în mare măsură proiectate pentru acest context și, prin urmare, pot exista erori în folosirea acestor studii în determinarea prognosticului.

Prezenţa părinţilor

În unele societăţi occidentale, majoritatea părinţilor preferă să fie prezenţi la resuscitarea copilului lor. Prezenţa parentală nu a fost percepută de către echipele de resuscitare ca fiind deranjantă sau stresantă pentru personal. Părinţii care asistă la resuscitarea copilului lor cred că prezenţa lor este benefică pentru acesta. Permiţând părinţilor să fie alături de copil îi ajutăm să aibă o viziune realistă asupra tentativei de resuscitare şi asupra morţii copilului. Mai mult, pot avea oportunitatea să-şi ia rămas bun de la copil. Familiile care sunt de faţă la moartea copilului se adaptează mai bine și suportă mai bine perioada de doliu.

Prezenţa părinţilor în camera de resuscitare poate stimula cadrele medicale să îşi menţină comportamentul profesional, ajutându-le să perceapă copilul ca pe o fiinţă umană şi ca pe un membru al unei familii. Totuşi, în cazul unei resuscitări în mediul extraspitalicesc, unele echipaje ale SMU se simt ameninţate de prezenţa rudelor sau sunt îngrijorate că rudele ar putea interfera cu eforturile lor de a resuscita. Dovezile asupra prezenţei părinţilor în timpul resuscitării provin din ţări selectate şi probabil concluziile nu pot fi generalizate la toată Europa, din cauza diferenţelor de natură socio-culturală şi etică.

Atunci când se permite accesul rudelor în camera de resuscitare, un membru desemnat al echipei medicale ar trebui să fie lângă aceştia pentru a le explica procesul într-o manieră delicată, asigurându-se că părinţii nu perturbă si nu interferează cu procesul de resuscitare. Daca prezenţa părinţilor deranjează procesul de resuscitare, ar trebui să li se ceară politicos să părăsească camera. Când este cazul, ar trebui permis contactul fizic al părinţilor cu copilul şi, dacă este posibil, ar trebui să li se permită acestora să fie lângă copilul lor în momentul final.

Coordonatorul echipei de resuscitare va decide când se opreşte resuscitarea şi nu părinţii; acest lucru trebuie exprimat cu sensibilitate şi înţelegere. După eveniment, echipa ar trebui să treacă printr-un proces de debriefing, pentru a permite exprimarea oricăror îndoieli, şi a facilita echipei reflecţia asupra practicii clinice într-un mediu care asigură susţinere emoţională.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cimpoesu D. (coordinator), Rotaru L, Petris A et al. *Current protocols and guidelines in emergency medicine*. "Gr. T. Popa" UMF Iasi Publishing House 2011: 107-117.
2. Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, Newth CJ. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr* 1994;125:57–62.
3. Eberle B, Dick WF, Schneider T, Wisser G, Doetsch S, Tzanova I. Checking the carotid pulse check: diagnostic accuracy of first responders in patients with and without a pulse. *Resuscitation* 1996;33:107–16.
4. Eich C, Roessler M, Nemeth M, Russo SG, Heuer JF, Timmermann A. Charac- teristics and outcome of prehospital paediatric tracheal intubation attended by anaesthesia-trained emergency physicians. *Resuscitation* 2009;80: 1371–7.
5. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Conventional and chest-compression- only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out- of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1347–54.
6. Knight LJ, Gabhart JM, Earnest KS, Leong KM, Anglemyer A, Franzon D. Improving code team performance and survival outcomes: implementation of pediatric resuscitation team training. *Crit Care Med* 2014;42:243–51.
7. Kus A, Gok CN, Hosten T, Gurkan Y, Solak M, Toker K. The LMA-Supreme versus the I-gel in simulated difficult airway in children: a randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:280–4.
8. Maconochie I, de Caen A, Aickin R, et al. Part 6: Pediatric basic life support and pediatric advanced life support. 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e149–70.
9. Maconochie, Ian K.Monsieurs, Koenraad G. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation *2015*. *Resuscitation* , Volume 95 , 223 - 248
10. Mauer D, Schneider T, Elich D, Dick W. Carbon dioxide levels during pre-hospital active compression—decompression versus standard cardiopul- monary resuscitation. *Resuscitation* 1998;39:67–74.
11. Poirier MP, Gonzalez Del-Rey JA, McAneney CM, DiGiulio GA. Utility of mon- itoring capnography, pulse oximetry, and vital signs in the detection of airway mishaps: a hyperoxemic animal model. *Am J Emerg Med* 1998;16: 350–2.
12. Quinton DN, O'Byrne G, Aitkenhead AR. Comparison of endotracheal and peripheral intravenous adrenaline in cardiac arrest: is the endotracheal route reliable? *Lancet* 1987;1:828–9.
13. Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;58:509–16.
14. Tibballs J, Russell P. Reliability of pulse palpation by healthcare personnel to diagnose paediatric cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:61–4.
15. Wyllie J, Jos Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D. B.U. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015 section 7 resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015;95:248–62.

Capitolul XIII

BOLI GENETICE

Cristina Rusu, Elena Braha, Lăcrămioara Butnariu, Monica Pânzaru, Roxana Popescu

XIII.1. SINDROMUL DOWN

Şef Lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu

Definiţie

Sindromul Down (SD) sau trisomia 21 reprezintă o boală genetică cauzată de prezenţa suplimentară a unui 21.

Incidenţa

Sindromul Down este cea mai frecventă boală cromozomică, afectând 1/650 nou născuţi vii. Nu au fost descrise frecvenţe diferite în funcţie de rasă, populaţie sau zonă geografică. Boala este mai frecventă la băieţi (raportul sexelor fiind de 3 băieţi la 2 fete). SD a fost descris prima dată în 1866 de Langdon Down. De abia în 1959 Lejeune demonstrează existenţa unui cromozom 21 în plus în cazurile de sindrom Down.

Etiologie

Până în prezent nu se cunosc exact cauzele trisomiei 21. Cromozomul 21 suplimentar poate proveni fie de la mamă, fie de la tată. Vârsta mamei este singurul factor dovedit a fi implicat în apariţia sindromului, dar numai 25% din pacienţii cu Sindrom Down se nasc din femei peste 35 de ani.

Manifestări clinice

Sindromul Down este diagnosticat clinic uşor la naştere sau la sugar datorită aspectului particular al capului şi feţei: cap mic (microcefalie) cu occiput plat, faţă rotundă, fante palpebrale oblice în sus şi înafară (ca la rasa galbenă, de aceea boala a fost numită iniţial mongolism); nas mic cu rădăcina turtită; gură mică, deschisă, cu protruzia limbii, urechi mici, displazice. Mâinile şi picioarele sunt mici şi late, cu degete scurte (brahidactilie). Copiii afectaţi au întotdeauna dificultăţi de învăţare (dizabilitate intelectuală) asociate cu tulburări de limbaj. Toate achiziţiile copilăriei se fac cu aproximativ 2-3 ani mai târziu decât normal. Circa 50% din nou-născuţii cu Sindrom Down asociază malformaţii cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal ventricular sau atrial). Malformaţiile digestive (4%) asociate sunt atreziile/ stenozele duodenale şi megacolonul. Frecvent se asociază hipotiroidie congenitală.

Diagnosticul pozitiv

Analiza cromozomială (cariotipul) este esențială pentru diagnosticul de certitudine, iar rezultatele posibile sunt:

- trisomie liberă omogenă (47,XX,+21 sau 46,XY,+21) – cu risc de recurență mic (1%), dar care depinde de vârsta maternă;
- trisomie 21 în mozaic (46,XX/47,XX,+21 sau 46,XY/47,XY,+21) – cu risc de recurență foarte mic (0,1%);
- trisomie 21 prin translocaţie robertsoniană (cromozomul 21 suplimentar este lipit de alt cromozom acrocentric) – în acest caz este obligatoriu examenul cromozomic la părinţi pentru a vedea dacă translocaţia este moştenită sau a apărut accidental. Dacă este moştenită riscul este mare (10-100% în funcţie de variantă) şi este obligatoriu diagnosticul prenatal.

Sfat genetic

Riscul de recurență se corelează cu tipul anomaliei cromozomice decelate la copil.

Depistarea în timpul sarcinii a Sindromului Down se face pe baza unor metode de **screening biochimic (triplu test) şi ecografic**, urmate de confirmarea cazurilor suspecte prin **diagnostic prenatal** (amniocenteză şi analiza cromozomilor prin **test FISH interfazic).** Deoarece s-a observat că frecvența copiilor cu Sindrom Down creşte odată cu vârsta mamei, la toate femeile însărcinate care au peste 35 ani testele de screening sunt obligatorii.

Management

Copilul diagnosticat cu Sindrom Down necesită evaluare multidisciplinară. Se recomandă: evaluarea funcţiei tiroidiene la nou- născut şi apoi la 3, 6 şi 12 luni; evaluarea cardiologică; anual tablou hematologic complet pentru aprecierea numărului de trombocite sau depistarea posibilelor boli mieloproliferative; la 4 ani radiografie laterală de coloană vertebrală (flexie şi extensie) pentru a verifica instabilitatea atlanto-axială; tehnici de stimulare a copilului; integrarea într-un program educaţional/ de susţinere, program local, a părinţilor.

XIII.2. SINDROMUL TURNER

Şef Lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu

Definiție

Sindromul Turner (ST) (monosomia X) este determinat de absenţa unuia din cei doi cromozomi X la o persoană de sex feminin. Lipsa se poate referi la un cromozom în întregime sau la un fragment cromozomial. Dr. Henry Turner a descris pentru prima dată afecţiunea în 1938.

Incidența*:* Boala afectează 1/4.000 din nou-născuţii de sex feminin.

Manifestări clinice

ST poate fi diagnosticat clinic încă de la naştere, aspect foarte important pentru asigurarea unei terapii adecvate. Diagnosticul clinic **la nou născut** este sugerat de următoarele semne clinice:

copil de sex feminin cu lungime mai mică decât valoarea normală, limfedem (dur, nedureros, tranzitoriu) la nivelul mâinilor şi picioarelor, gât scurt, cu exces de piele pe ceafă şi/sau pterygium colli.

La copil diagnosticul clinic se bazează pe existenţa hipostaturii, asociate cu conformaţie masculină (umeri laţi şi şolduri înguste), gât scurt şi lat cu pterygium colli, păr jos inserat pe ceafă, torace plat cu distanţă intermamelonară mare, antebraţ deviat spre exterior (cubitus valgus) şi uneori malformaţii cardiace. Faţa are aspect matur.

La adult diagnosticul este sugerat de **triada**: hipostatură; amenoree primară; caractere sexuale secundare deficitare.

Exceptând *hipostatura*, celelalte semne sunt secundare disgeneziei gonadice, produsă de înlocuirea ovarelor cu benzi fibroase. Iniţial ovarele sunt normale, dar absenţa celui de-al doilea cromozom X duce la degenerarea lor. Deoarece ovarele nu produc ovule, pacientele cu sindrom Turner au **sterilitate primară şi definitivă.**

Absenţa secreţiei hormonilor sexuali feminini (estrogeni şi progesteron) induce amenoree primară (absenţa ciclurilor menstruale) şi dezvoltare insuficientă a caracterelor sexuale secundare feminine: glande mamare puţin dezvoltate, pilozitate axilară absentă, pilozitate pubiană redusă. Organele genitale externe au aspect infantil, iar uterul este hipoplazic.

Inteligenţa femeilor cu Sindrom Turner este normală sau la limita inferioară a normalului, cu o scădere în special a percepţiei spaţiale şi capacităţii de abstractizare. Pacientele pot avea deficite auditive prin anomalii ale urechii interne.

În absenţa tratamentului hormonal substitutiv, înălţimea pacientelor cu Sindrom Turner poate ajunge până la 130-150 cm, în funcţie de talia părinţilor.

Etiologie

Cauzele ST nu sunt cunoscute şi nici nu au fost identificaţi factori de risc. În 50-70% dintre cazuri, anomalia are origine paternă.

Diagnosticul paraclinic se bazează pe investigaţiile citogenetice şi pe dozări hormonale care precizează existenţa unui hipogonadism hipergonadotrop.

Examenul cromozomilor (cariotip) este esenţial pentru stabilirea diagnosticului de certitudine şi pentru diagnosticul diferenţial. Următoarele rezultate ale cariotipului confirmă diagnosticul de Sindrom Turner:

- *monosomie omogenă* (45,X) – cel mai frecvent;
- *monosomie în mozaic* (45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX);
- *anomalii de structură ale cromozomului X* (deleţii, isocromosomi, cromosomi inelari).

Nivelurile *estrogenilor* şi *progesteronului* sunt scăzute, în timp ce *hormonii gonadotropi (FSH şi LH)* prezintă un nivel crescut.

Tratament

Tratamentul sindromului Turner este diferenţiat în raport cu vârsta la care sunt diagnosticate pacientele.

La copil: tratamentul se începe de la vârsta de 4 ani şi constă în administrarea *hormonului de creştere (GH)* pentru stimularea creşterii în înălţime. Este necesară începerea administrării de GH înaintea vârstei de 10 ani, deoarece după 12 ani receptorii pentru hormonul de creştere devin insensibili la acţiunea acestuia.

După vârsta normală de debut a pubertăţii se administrează *hormoni sexuali feminini,* cu scopul inducerii ciclurilor artificiale şi de stimulare a sexualizării feminine.
Este necesară m*onitorizarea* pacientelor din punct de vedere cardiac, renal şi endocrin, pentru prevenirea complicaţiilor.

Sfat genetic

ST apare sporadic, iar r*iscul de recurenţă* al afecţiunii este uşor crescut în raport cu riscul existent în populaţia generală. Pacientele cu ST sunt sterile, deci nu pot avea copii afectaţi.
Diagnosticul prenatal este posibil când se depistează semne ecografice de alarmă şi ridică o problemă de etică privind menţinerea sau întreruperea unei sarcini cu făt cu monosomie X (deoarece gradul de handicap nu este sever).

Prognostic

Pacientele cu ST au o speranţă de viaţă bună în absenţa anomaliilor cardiace, un intelect normal, dar nu pot avea copii, fiind sterile. O metodă de tratament folosită pentru sterilitate este fertilizarea in vitro folosind o donatoare de ovule.

XIII.3. SINDROMUL KLINEFELTER

Şef Lucrări Dr. Lăcrămioara Butnariu

Definiţie

Sindromul Klinefelter (SK) este consecinţa prezenţei trisomiei 47,XXY la bărbat şi afectează aproximativ 1/1.000 din nou-născuţii de sex masculin.

Manifestări clinice

Diagnosticul clinic al acestei afecţiuni este posibil doar după pubertate. În copilărie Sindromul Klinefelter poate fi suspectat în prezenţa unei staturi înalte, a aspectului gracil, a dimensiunilor reduse ale penisului şi a dificultăţilor de adaptare şcolară, cu rezultate şcolare slabe. După pubertate semnele clinice ale Sindromului Klinefelter constau în: statură înaltă, disociaţie peno-orhitică (testiculi mici şi penis normal), sterilitate masculină şi inadaptabilitate socială.

Majoritatea pacienţilor cu trisomie XXY prezintă o sexualizare masculină deficitară, determinată de disgenezia gonadică. Înlocuirea celulelor Sertoli cu ţesut fibros, determină absenţa secreţiei de testosteron şi a spermatogenezei, precum şi hipoplazia testiculară. În absenţa testosteronului, caracterele sexuale secundare sunt slab dezvoltate: pilozitatea facială, axilară şi tronculară sunt absente, pilozitatea pubiană este redusă, corpul are conformaţie de tip feminin, vocea este înaltă, iar adipozitatea are o dispoziţie de tip ginoid.

O altă particularitate fenotipică este prezenţa ginecomastiei (dezvoltarea glandelor mamare la un individ de sex masculin).

Dezvoltarea intelectuală este aproape normală, coeficientul de inteligenţă fiind frecvent la limita inferioară a normalului. Pacienţii cu sindrom Klinefelter prezintă tulburări de învăţare,

determinate de dislexie. Deficitul intelectual este corelat cu prezenţa unui număr crescut de cromosomi X.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de certitudine este asigurat de **cariotip** (analiza de cromozomi) şi poate avea următoarele rezultate:

- trisomie liberă omogenă (47,XXY) – în 85% din cazuri;
- mozaic cromozomic: 46,XY/47,XXY – în 15% din cazuri;
- alte formule cromozomiale rare: (46,XY/48,XXXY; 45,X/46,XY/47,XXY; 47,XXY/48,XXXY).

Analize de laborator

Nivelul testosteronului plasmatic este scăzut, în timp ce hormonii gonadotropi (FSH şi LH) au valori crescute.

Tratament

Tratamentul se aplică numai după pubertate şi constă în administrare de hormoni sexuali masculini, cu scopul de inducere a dezvoltării caracterelor sexuale secundare masculine.

În general, ginecomastia nu răspunde la tratament hormonal, ci necesită tratament chirurgical, întrucât se însoţeste de creşterea riscului de cancer de sân.

Sfat genetic

Sindromul Klinefelter apare sporadic, iar *riscul de recurenţă* al afecţiunii este uşor crescut în raport cu riscul existent în populaţia generală. Pacienţii sunt sterili, deci nu au risc de a avea copii anormali.

XIII.4. SINDROMUL *CRI DU CHAT*

Asist. Univ. Dr. Roxana Popescu

Definiție

Sindromul *Cri du Chat* este cauzat de o deleţie (pierdere) la nivelul braţului scurt al cromosomului 5 (5p-) şi implicit absenţa genelor din această regiune.

Incidența variază de la 1/15.000 -50.000 de născuți-vii şi afectează mai des femeile.

Manifestări clinice

Simptomele diferă foarte mult de la caz la caz, în funcție de mărimea și localizarea exactă a regiunii absente :

- deleţia în regiunea 5p15.3 - corelată cu plânsul specific “de pisică”
- deleţia în regiunea 5p15.2 - corelată cu restul aspectelor clinice.

Perioada neonatală este caracterizată de:

- greutate mică la naştere (retard de creştere prenatal);
- probleme respiratorii;

- plâns caracteristic ascuţit, asemănător cu mieunatul de pisică, considerat patognomonic pentru sindrom - cauzat de anomalii ale laringelui (laringe mic, îngust, de formă romboidală) și ale epiglotei.

Complicatiile neonatale includ: alăptare dificilă, detresă respiratorie, icter, pneumonie şi deshidratare.

Pacienţii prezintă dismorfie cranio-facială caracteristică: microcefalie, faţă rotundă, hipertelorism, epicantus, fante palpebrale oblice în jos şi în afară, strabism, baza nasului lăţită, micrognaţie, urechi jos implantate, malrotate sau displazice.

Alte semne sunt:

- anomalii ale membrelor: brahidactilie, sindactilie, pliu palmar transvers unic;
- hipotonie musculară;
- defecte cardiace congenitale (defect septal ventricular, defect septal atrial, persistenţa canalului arterial, tetralogia Fallot);
- retard de creştere;
- dizabilitate intelectuală severă şi întârziere în achiziţia limbajului;
- tulburări de comportament (hiperactivitate sau agresiune).

Anomaliile cromosomiale

Majoritatea cazurilor prezintă deleţii terminale de dimensiuni variabile ale regiunii 5p15.3-15.2. În 10-15% dintre cazuri deleţia cromosomului 5 apare datorită existenţei altor anomalii cromosomice ce implică regiunea 5p (ex: deleţii interstiţiale, cromosomi inelari, translocaţii). Mozaicul (existenţa mai multor linii celulare) este rar (3%).

Teste genetice

- Analiza cromosomică clasică – cariotip - permite diagnosticul în cazurile deleţiilor mari;
- Tehnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) cu kiturile de microdeleţii poate identifica deleţii de mici dimensiuni, inclusiv pe cele interstiţiale;
- Testul FISH (hibridare fluorescentă in situ) folosind sonde specifice regiunii 5p15 permite identificarea anomaliilor de poziţie a regiunii 5p şi a deleţiilor mici.

Sfat genetic

- În 80-85% din cazuri deleţiile terminale sunt de novo, riscul de recurenţă fiind sub 1%;
- În 12% din cazuri boala apare deoarece unul din părinţi este purtător de translocaţie sau a unei inversii pericentrice a cromozomului 5, riscul de recurenţă fiind 10-15%;
- Diagnosticul prenatal este posibil;
- Femeile cu sindrom Cri du chat sunt fertile și pot naște feți viabili afectaţi, riscul de recurență fiind de aproximativ 50% (transmiterea autosomal dominantă).

Tratament și management

Nu există tratament specific pentru sindromul Cri du chat întrucât afectarea cerebrală determinată de mutație apare precoce în dezvoltarea embrionară.

Managementul unui pacient cu sindrom Cri du chat implică o *echipă multidisciplinară*: genetician, pediatru, ortoped, cardiolog, chirurg, psiholog etc. Intervenția timpurie este

importantă pentru ca aceşti copii să-şi poată atinge potențialul maxim. Este util tratamentul logopedic (dezvoltarea limbajului), tratamentul psihologic (ameliorarea hiperactivităţii, deficitului de atenție sau automutilării) şi kinetoterapia. În cazul existenţei de anomalii viscerale severe, se impune corecţia chirurgicală a acestora. Unii copii pot avea surditate neuro-senzorială necesitând testare auditivă. Pot exista probleme de anestezie din cauza anomaliilor anatomice ale căilor aeriene, a bolilor cardiace congenitale, a hipotoniei şi a dizabilităţii intelectuale.

Intelectual, pacienţii cu sindrom Cri du chat pot atinge nivelul copiilor normali de 5-6 ani, dar limbajul este rar atât de avansat.

Prognostic: după primii ani de viață, ratele de mortalitate și morbiditate sunt scăzute. Aproximativ 75% dintre decese se produc în primele luni de viață și circa 90% în primul an.

XIII.5. SINDROMUL *WOLF HIRSCHHORN*

Asist.Univ. Dr. Roxana Popescu

Definiție

Sindromul *Wolf Hirschhorn* este cauzat de o deleţie la nivelul braţului scurt al cromosomului 4 (4p16.3) şi este considerat un sindrom al genelor contigue (pierderea mai multor gene învecinate), majoritatea pacienţilor prezentând deficit de creştere, dismorfie cranio-facială, anomalii scheletice, cardiace şi dizabilitate intelectuală severă.

Incidenţa este de 1/50.000 de naşteri şi afectează cu predilecţie sexul feminin (2:1).

Manifestări clinice

Tabloul clinic caracteristic Sindromului Wolf Hirschhorn constă în:

- retard de creştere pre- şi postnatal;
- dismorfie cranio-facială caracteristică: microcefalie, hipertelorism, arcadele sprâncenare proeminente şi rădăcina nazală lărgită (dau feţei un aspect comparat cu un "coif grecesc"), micrognaţie, anomalii ale urechii (jos inserate, helix plat, sinus preauricular);
- hipotonie musculară;
- convulsii - în 90-100% din cazuri (debut între 3 şi 23 de luni);
- anomalii structurale ale sistemului nervos central (80% - atrofie cerebrală/ cerebeloasă, hidrocefalie, anomalii ale corpului calos etc);
- dizabilitate intelectuală de diferite grade şi absenţa dezvoltării limbajului;
- anomalii scheletice (60-70% - cifoză, scolioză, malformaţii ale corpilor vertebrali etc);
- anomalii cardiace (50% - defect septal atrial, stenoză pulmonară, defect septal ventricular, persistenţa canalului arterial, tetralogie Fallot);
- hipoacuzie (40%);
- anomalii de tract urinar (30%).

Anomalii cromosomiale

În 50-60% din cazuri sunt prezente deleţii terminale de dimensiuni variabile ale regiunii 4p16.3. La 40-45% din pacienţi deleţia 4p apare datorită unor translocaţii neechilibrate şi se

asociază cu trisomía parţială a altui cromosom. Restul cazurilor au rearanjamente cromosomiale complexe ce implică regiunea menţionată.

Teste genetice

- Cariotipul permite diagnosticul în cazurile deleţiilor mari;
- Tehnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) cu kiturile de microdeleţii poate identifica deleţii de mici dimensiuni, inclusiv pe cele interstiţiale;
- Testul FISH (hibridizare fluorescentă in situ) folosind sonde specifice regiunii 4p16.3 permite identificarea anomaliilor de poziţie ale regiunii şi a deleţiilor mici;
- Pentru un sfat genetic corect se recomandă analiza cromosomică a părinţilor.

Sfat genetic

- În 50-60% din cazuri deleţiile terminale sunt de novo (nou apărute). În acestă situaţie riscul de recurență a bolii este de 1% sau mai mic;
- În cazurile cu translocaţii neechilibrate boala poate apare deoarece unul din părinţi este purtător de translocaţie echilibrată; în acest caz riscul de recurenţă la o altă sarcină este 10-15%; se recomandă efectuarea de diagnostic prenatal la o altă sarcină.

Tratament și management

Nu există tratament specific pentru sindromul Wolf Hirschhorn întrucât afectarea cerebrală apare precoce în dezvoltarea embrionară.

Managementul pacienţilor implică o *echipă multidisciplinară*: genetician, pediatru, ortoped, cardiolog, chirurg, psiholog etc. Tratamentul include: terapie logopedică, terapie de comunicare și limbaj al semnelor, tratamentul crizelor epileptice; tehnici speciale de hrănire (gavaj și/sau gastrostomíe). În cazul existenţei de anomalii viscerale severe, se impune corecţia chirurgicală a acestora.

Prognostic: Speranţa de viaţă este limitată, 1/3 din cazuri murind în primul an de viaţă.

XIII.6. SINDROMUL WILLIAMS - BEUREN

Șef Lucrări Dr. Monica Pânzaru

Definiție

Sindromul Williams-Beuren (SWB) este o afecţiune multisistemică produsă de microdeleţia 7q11.23 şi caracterizată prin deficit de creştere, dismorfie facială, anomalii cardiovasculare, de ţesut conjunctiv şi endocrinologice, precum şi dizabilitate intelectuală cu personalitate particulară.

Manifestări clinice

Tabloul clinic constă în:

- anomalii cardiovasculare (arteriopatie elastinică, stenoză pulmonară periferică, stenoză aortică supravalvulară SVA, HTA);

● dismorfie facială sugestivă (facies „de spiriduş" – uşor grosier, cu frunte lată, îngustare bitemporală, infiltrat periorbitar, strabism, iris stelat, nas scurt şi cu vârful lat, filtru lung, macrostomie, malocluzie, micrognaţie); copiii mici au epicantus, obraji plini şi dinţi mici/spaţiaţi;

● dizabilitate intelectuală (retard mintal) uşoară/ moderată cu profil cognitiv specific (puncte tari – memoria verbală de scurtă durată şi limbaj; puncte slabe – construcţia visuo-spaţială); personalitatea unică a persoanelor cu WBS constă în prietenie excesivă, empatie, anxietate generalizată, fobii specifice şi deficit de atenţie;

● afectarea ţesutului conjunctiv (voce groasă, gât lung cu umeri căzuţi, laxitate articulară şi tegumentară, hernie inghinală sau ombilicală, diverticuli intestinali sau vezicali, prolaps rectal);

● deficit de creştere (retard de creştere intrauterină, hipotrofie staturo-ponderală);

● anomalii endocrinologice (hipercalcemie, hipercalciurie, hipotiroidism, pubertate declanşată devreme, dar nu precoce).

Epidemiologie

Prevalenţa este de 1:7.500 nou-născuţi, SWB fiind cea mai frecventă cauză de stenoză aortică supravalvulară sindromică.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine al SWB este realizat prin tehnici de citogenetică moleculară: hibridizare fluorescentă in situ (FISH), amplificare a probei prin legare multiplex (MLPA) sau hibridizare genomică comparativă (CGH), care evidențiază microdeleția caracteristică. Spre deosebire de FISH, ultimele două tehnici permit „caracterizarea" microdeleţiei: stabilirea mărimii şi a genelor implicate în microdeleţie.

Mărimea deleţiei este variabilă, cel mai frecvent fiind între 1,5-1,8 Mb (95% din cazuri), dar există şi anomalii extinse (2-4 Mb) sau reduse. Fenotipul este corelat cu mărimea deleţiei şi genele implicate. Toate microdeleţiile implică gena *ELN* responsabilă de „arteriopatia elastinică". Pacienţii cu deleţii de dimensiuni reduse prezentă un fenotip discret, atipic, adesea fără dizabilitate intelectuală denumit „SVA plus".

Tratament

Pacienţii necesită un diagnostic precoce pentru aplicarea la timp a măsurilor de management adecvat în vederea prevenirii complicaţiilor (detectarea şi combaterea calcemiei previne complicaţiile litiazice; stenoza aortică asociază risc vital şi progresează în special în primii cinci ani de viaţă; pacienţii sunt predispuşi la tulburări de repolarizare şi au un risc ridicat în cazul procedurilor anestezice !). Copiii cu SWB ar trebui să nu primească multivitamine.

Sfat genetic

Microdeleția se transmite autosomal dominant, o persoană afectată având risc de 50% de a avea descendenți cu SWB. Majoritatea cazurilor se produc de novo. În 25% din cazurile de novo Hobart et al a demonstrat prezenţa la părintele de la care provenea anomalia a unei inversii pe cromozomul 7 care implică regiunea 7q11.2, dar 6% din populaţia generală prezintă acest polimorfism. Persoanele care prezintă inversia pe cromozomul 7 au un risc de 1/1.750 de a avea

descendenţi afectaţi. O altă posibilitate este cea a mozaicului germinal. În acest context, părinţilor unui copil cu SWB şi purtătorilor de inversie care implică 7q11.2 li se va oferi posibilitatea diagnosticului prenatal.

XIII.7. SINDROMUL VELO – CARDIO – FACIAL

Şef Lucrări Dr. Monica Pânzaru

Definiţie

Sindromul velo-cardio-facial (SVCF) este o afecţiune genetică cu un spectru fenotipic larg şi variabil, produsă de microdeleţia 22q11.2 şi definite prin anomalii velo-palatine şi cardiac, dismorfie facial, deficit imun şi dizabilitate intelectuală.

Manifestări clinice

Tabloul clinic variază în funcţie de vârsta pacientului şi cuprinde:

- anomalii velo-palatine (69% din cazuri - cu diferite grade de severitate, de la despicături palatine până la insuficienţă velo-palatină cu vorbire nazonată);
- malformaţii cardiace (74% - în special cono-truncale: tetralogie Fallot, arc aortic întrerupt, defect septal ventricular, truncus arteriosus etc);
- dismorfie facială sugestivă (faţa lungă, asimetrică în timpul plânsului, hipoplazie malară, nas lung, tubular, cu hipoplazia aripilor nazale, urechi anormale, filtru scurt şi microstomie);
- hipoplazia timusului (deficite imune – 77%) şi a glandelor paratiroide (hipocalcemie – 50%);
- dificultăţi de învăţare şi tulburări psihice (70-90%);
- alte semne clinice (anomalii de deglutiţie şi constipaţie, anomalii renale – 31%, surditate, anomalii laringo- traheo- esofagiene, deficit de hormon de creştere, boli autoimune, convulsii, anomalii SNC, oftalmologice, scheletice etc). Numărul semnelor clinice identificate în SVCF depăşeşte 180, fiind posibilă afectarea oricărui organ şi sistem, iar gravitatea spectrului variază extrem, de la forme severe cu potenţial letal în perioada neonatală (sindromul DiGeorge) până la forme uşoare cu dismorfie facială şi vorbire nazonată sau hipoparatiroidism tranzitoriu.

Epidemiologie

Sindromul velo-cardio-facial este una dintre cele mai frecvente boli cromozomiale, prevalenţa sa variind între 1: 2.000 şi 1: 4.000 persoane, fiind a doua cauză de dizabilitate intelectuală şi malformaţii cardiace majore după sindromul Down. SVCF este cel mai frecvent sindrom asociat cu depicătură palatină (8% din copiii cu DP) sau cu tetralogie Fallot (15% din nou-născuţii cu TF).

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine al sindromului velo-cardio-facial este stabilit prin tehnicile de citogenetică moleculară: hibridizare fluorescentă in situ (FISH), amplificare a probei prin legare multiplex (MLPA) sau hibridizare genomică comparativă (CGH), care evidențiază microdeleția caracteristică.

Tratament

Pacienții benefiază de o abordare multidisciplinară adecvată fiecărui caz (cardiologică, ORL, logopedică, psihologică, endocrinologică etc). O atenție specială trebuie acordată cazurilor cu anomalii limfocitare la care nu se recomandă utilizarea de vaccinuri vii, atenuate. Pacienții cu SVCF necesită o evaluare preanestezică atentă (reducerea lumenului căilor respiratorii – truse de intubație cu diametru mic; corecția eventualei hipocalcemii elimină riscul de convulsii asociate; risc de reflux gastro-esofagian și aspirație).

Sfat genetic

Microdeleția se transmite după modelul autosomal dominant, o persoană afectată având risc de 50% de a avea descendenți cu SVCF. Majoritatea pacienților diagnosticați cu SVCF (peste 90%) prezintă însă o microdeleție *de novo,* doar în 10% din cazuri anomalia fiind moştenită de la unul dintre părinţi. Riscul de recurență al unui cuplu care are un copil cu microdeleție 22q11.2 dar ambii părinți nu prezintă anomalia este redus, dar trebuie luată în considerare posibilitatea unui mosaicism germinal. Diagnosticul prenatal se recomandă la sarcinile la care se decelează ecografic anomalii cardiace, palatine și /sau asociază istoric familial pozitiv.

XIII.8. SINDROMUL PRADER WILLI

Şef Lucrări Dr. Elena Braha

Definiție

Sindromul Prader Willi (SPW) este o boală genetică complexă, multisistemică, datorată absenţei expresiei unor gene paterne de pe braţul lung al cromozomului 15 (15q11-q13).

SPW afectează 1/25.000 de nou-născuţi.

Manifestări clinice

Tabloul clinic al SPW variază cu vârsta (Driscoll et al, 2016) şi se caracterizează prin:

- prenatal - mișcări fetale lente, polihidramnios și prezentație anormală la naștere;
- la vârsta de sugar - hipotonie severă şi dificultăţi de supt ce necesită alimentaţie prin gavaj, urmate după vârsta de 1 an de creşterea apetitului cu lipsa senzaţiei de saţietate care conduce la obezitate morbidă şi risc de diabet zaharat;
- hipostatură;

- dismorfie cranio-facială discretă (îngustare bitemporală, fantele palpebrale migdalate, buza superioară subţire, comisuri bucale coborâte); saliva vâscoasă favorizează episoadele de apnee în somn;
- acromicrie (mâini şi picioare mici);
- hipogonadism hipogonadotrop (consecinţă a disfuncţiei hipotalamo-hipofizare) - prezent la ambele sexe şi constă în hipoplazie genitală, dezvoltare pubertară incompletă şi infertilitate;
- disfuncţia hipotalamică se poate manifesta la copilul mic prin termoreglare inadecvată;
- dezvoltare motorie şi a limbajului întârziată, toţi pacienţii având un grad de afectare cognitivă. Fenotipul comportamental este caracteristic şi constă în crize de furie, încăpăţânare, comportament manipulativ, automutilare (ciupirea pielii) şi preferinţă pentru jocul de puzzle.

Criteriile de diagnostic clinic stabilite în 1993 (Holm VA et al.) şi revizuite în 2001 (Gunay-Aygun et al.) sunt utile în selectarea cazurilor pentru testare genetică.

Cauzele genetice ale SPW sunt reprezentate de lipsa regiunii critice 15q11-q13 paterne, cromozomii 15 matern şi patern fiind uşor diferiţi din punct de vedere chimic (amprentare genetică):

- 70% din cazuri - microdeleție;
- 28% din cazuri - disomie uniparentală maternă a cromozomului 15 (2 cromozomi 15 moşteniţi de la mamă şi nici unul de la tată);
- 2% din cazuri - anomalie a amprentării cromozomului 15 (câte un cromozom 15 moştenit de la fiecare părinte, dar compoziţia chimică a cromozomului patern este anormală);
- Foarte rar pacientul prezintă o deleţie cromozomială mare sau o anomalie cromozomială aparent echilibrată cu punct de ruptură în regiunea 15q11.2-q13.

Testele genetice: Metoda MS-MLPA este metoda de elecţie care depistează 99% din cazuri. Ca metode alternative de diagnostic se pot folosi teste de metilare, FISH sau arrayCGH.

Îngrijirea medicală a pacientului depinde de vârstă:

- **La sugar**: tetină specială sau gavaj pentru a asigura o nutriţie adecvată; fizio-kinetoterapie pentru a ameliora hipotonia musculară; tratament hormonal/ chirurgical pentru criptorhidism;
- **La copil**: supraveghere strictă a aportului alimentar şi încurajarea activităţii fizice; terapie cu GH (scade masa de ţesut adipos); polisomnografie pentru detectarea apneei de somn; educaţie adecvată şi terapie logopedică; control pentru strabism şi scolioză; anual se recomandă control pentru hipotiroidism;
- **La adolescent**: terapia hipogonadismului şi testare periodică pentru depistarea precoce a diabetului zaharat.

Sfatul genetic depinde de anomalia genetică existentă. Riscul de recurenţă este:

- mai mic de 1% dacă pacientul prezintă deleţie sau disomie uniparentală;
- până la 50% dacă pacientul prezintă anomalie de amprentare;
- până la 25% dacă pacientul prezintă deleţie datorată unei translocaţii la unul dintre părinţi.

XIII.9. ACONDROPLAZIA

Şef Lucrări Dr. Elena Braha

Definiție

Acondroplazia este o boală genetică cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin nanism congenital disproporţionat datorat unei displazii scheletice (micromelie rizomelică), creşterea perimetrului cranian, dismorfie facială şi manifestări neurologice. La sugar hipotonia este tipică, iar dezvoltarea motorie este anormală şi întârziată. Inteligenţa şi durata de viaţă sunt aproape normale, deşi compresiunea joncţiunii cranio-cervicale creşte riscul de deces la sugar.

Incidenţa raportată este de 1/25.000 (cea mai comună displazie scheletică).

Manifestări clinice

Tabloul clinic este caracterizat prin:

- nanism disproporționat (talie sub -3 DS), cu hiperlordoză în ortostatism; înălțimea medie la adult este 131±5,6 cm pentru bărbați și 124±5,9 cm pentru femei;
- scurtarea rizomelică a membrelor (scurtarea segmentului proximal), cu numeroase pliuri ale ţesuturilor moi;
- dismorfie cranio-facială caracteristică (macrocefalie cu întârzierea închiderii fontanelei anterioare, bose frontale, înfundarea etajului mijlociu al feței şi rădăcina nasului deprimată);
- limitarea extensiei cotului;
- conformaţie „în trident" a mâinii, cu brahidactilie şi degete deviate ulnar;
- genu var;
- cifoză toraco-lombară în copilărie (90-95% din cazuri);
- inteligență normală în lipsa hidrocefaliei; apneea de somn este frecventă.

Radiografiile scheletice susțin diagnosticul clinic și pot evidenția:

- oase tubulare scurte şi grosiere;
- îngustarea distanţei interpediculare la coloana caudală;
- os iliac rotunjit şi acetabul orizontal;
- îngustarea incizurii sacro-sciatice („3 acondroplazic"), sacru îngust şi orizontalizat;
- radiotransparenţa femurului proximal;
- modificări generalizate, uşoare la nivelul metafizelor;
- craniu – neurocraniu mare comparativ cu viscerocraniul, maxilar hipoplazic.

Cauza genetică este reprezentată de mutații în gena FGFR3 – receptorul factorului de creștere fibroblastic 3 de pe cromozomul 4p16.3, genă implicată în creșterea liniară a oaselor. Penetranța mutației este 100%. În 80% din cazuri mutațiile sunt spontane, de novo și sunt asociate cu vârsta paternă avansată. Suspiciunea de diagnostic clinic poate fi confirmată prin teste moleculare.

Heterozigoţii au forma clasică de boală. Homozigoţii au o formă severă de boală, cu cuşca toracică mică, stenoză cervicomedulară, insuficienţă respiratorie și deces precoce.

Riscul de reapariție a bolii în familie este de 1% în cazul unor mutații noi. În cazul în care unul dintre părinți este afectat riscul de transmitere a bolii este de 50%.

Diagnosticul prenatal este indicat la sarcinile cu risc înalt și se realizează prin ecografie 3D în săptămânile 16-28 de gestație și amniocenteză cu diagnostic molecular la sarcinile suspecte.

Managementul medical este multidisciplinar:

- terapia cu GH pentru stimularea creșterii este de obicei puțin eficientă;
- peptidul natriuretic tip C uman recombinant modificat este un nou tratament util în stimularea creșterii endocondrale a oaselor;
- tehnici chirurgicale de alungire a membrelor;
- dietă adecvată pentru evitarea obezității;
- tratamentul chirurgical al hidrocefaliei sau decompresie chirurgicală a foramen magnum;
- dispensarizare ORL și tratarea otitelor medii;
- tratamentul apneei de somn (adenoidectomie, scădere în greutate, administrare de oxigen cu presiune pozitivă continuă);
- evitarea activităților și a sporturilor care au risc de lezare a joncțiunii cranio-cervicale (fotbal, sărituri în apă, evitarea gimnasticii, acrobațiilor şi a sporturilor dure, a săriturilor care au un grad de stress asupra articulaţiilor etc);
- adaptarea spațiului de locuit și de muncă la înălțimea pacientului în scopul facilitării integrării în societate.

Speranța de viață este în general egală cu cea din populația generală. Există o ușoară creștere a prevalenței bolilor cardiovasculare la pacienții cu acondroplazie comparativ cu populația generală.

XIII.10. SINDROMUL X FRAGIL

Prof. Univ. Dr. Cristina Rusu

Definiție

Sindromul X fragil este cea mai frecventă formă de dizabilitate intelectuală (retard mintal) legată de X, manifestă în mod caracteristic la băieți după vârsta pubertății şi definită prin triada clinică dismorfie facială, macroorhidism, dizabilitate intelectuală moderată cu elemente de autism. Boala afectează 1/4.000 băieţi şi 1/8.000 fete şi se datorează unei repetiţii trinucleotidice în gena FMR1 ce determină apariţia unui situs fragil în poziţia Xq27.3, de unde provine şi numele bolii.

Sindromul X fragil face parte din categoria sindroamelor prin mutaţii dinamice, mecanismul de bază constând în creşterea numărului de repetiţii trinucleotidice CGG de la o generaţie la alta, cu consecinţe diferite asupra individului. În funcţie de numărul repetiţiilor CGG din gena FMR1 se identifică 3 situaţii distincte:

- 3-54 repetiţii – secvenţă normală – fără consecinţe fenotipice pentru individ sau pentru descendenţii săi;
- 55-200 repetiţii – premutaţie – determină sindrom de tremor/ataxie asociat X fragil cu debut tardiv (afecţiune Parkinson-like) la ambele sexe sau menopauză precoce la femei, dar şi risc la femei de a avea băieţi afectaţi (prin amplificarea numărului de repetiţii);
- >200 repetiţii – mutaţie completă – determină metilarea completă a genei FMR1, blocarea genei ducând la lipsa proteinei FMRP (produse de gena FMR1 în mod normal), cu apariţia tabloului clinic de Sindrom X fragil. Bărbaţii afectaţi vor avea fete uşor afectate şi băieţi sănătoşi, iar femeile afectate vor avea şi băieţi şi fete afectate.

Tabloul clinic al Sindromului X fragil este variabil funcţie de sex şi de vârstă:

- La băieţi, primele semne constau în retard motor uşor, dar retard sever al dezvoltării limbajului (vorbesc după vârsta de 4 ani), cu elemente de autism (muşcarea sau fluturarea mâinilor, mascarea feţei cu mâinile), ADHD şi crize de furie; examenul clinic poate evidenţia facies alungit cu frunte lată, strabism şi urechi proeminente, tegumente catifelate, picior plat şi pliu plantar în spaţiul I interdigital; multe cazuri asociază otite recurente, prolaps de valvă mitrală şi reflux gastro-esofagian;
- Postpubertar băieţii dezvoltă macroorhidism, laxitate articulară şi timiditate (cu evitarea contactului privirii);
- Tabloul clinic la sexul feminin este mai discret şi de obicei constă în dizabilitate intelectuală uşoară/moderată cu elemente de autism.

Teste genetice

Confirmarea diagnosticului se face prin test MLPA specific (cu analiza metilării) sau prin PCR asociat cu Southern blot.

Cariotipul cu condiţii speciale de cultură (pentru evidenţierea situsurilor fragile) şi imuno-histo-chimia antiFMRP pe frotiu de sânge sau pe rădăcina firului de păr sunt metode puţin sensibile şi laborioase, motiv pentru care au fost scoase din uz.

Tratament

Nu există terapie specifică, dar pacienţii pot beneficia de educaţie specială cu evitarea stimulărilor excesive şi terapie medicamentoasă pentru tulburările de comportament. Otita, prolapsul de valvă mitrală şi refluxul gastro-esofagian se tratează ca în populaţia generală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Barros BA, Maciel-Guerra AT, De Mello MP, Coeli FB, de Carvalho AB, Viguetti-Campos N et al. The inclusion of new techniques of chromosome analysis has improved the cytogenetic profile of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2009;53(9):1137-42.
2. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3): 216-223;
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines*. Ottawa, ON: 2015 Nov 06.
4. Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardio*l. 2010; 105: 874–8;
5. Cornish K, Bramble D. Cri du chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44(7): 494-497.
6. Covic M, Dimofte I, Gorduza EV. Bolile cromozomiale. In *Genetică Medicală*. Iasi: Ed. Polirom 2004.
7. Covic M, Iuliana Dimofte, Gorduza EV. Bolile cromozomiale. In: *Genetică Medicală,* Eds: Covic M., Ştefănescu D. Sandovici I., *Ed.* Polirom Iaşi, 2011, 384-416;
8. Cunningham G, Leveno K, Bloom S. Hauth J, Rouse D, Casey B,editors.Genetics. Williams Obstetrics, Twenty-Third Edition. New York: McGraw-Hill, 2010.
9. Dumancica J, Kaicb Z, Lapter Vargac M, Laucd T, Dumice M, Milosevic A et al. Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Arch Oral Biol*. 2010;55(1):81-8.
10. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: four case reports.Cases J. 2009;2(1):28;
11. Firth H., Hurst J. – Fragile X Syndrome, în *Oxford Desk Reference Clinical Genetics, Oxford University Press*, 2005, p 324-327;
12. Fusco C, Micale L, Augello B et al. Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. *Eur J Hum Genet*. 2013 doi: 10.1038/ejhg.2013.101;
13. Hagerman R, Fragile X Syndrome and Premutation Associated Disorders, în Cassidy S., Allanson J. *Management of Genetic Syndromes*, 3rd Ed, Wiley Blackwell, 2010, p 397-411;
14. Hartway S. A parent's guide to the genetics of Down syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009 Feb. 9(1):27-30.
15. Jones K.L., Crandall Jones M., del Campo M. – Fragile X Syndrome, în *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 7th Ed, Elsevier Saunders, 2013, p 202-205;
16. Kammoun I, Chaabouni M, Trabelsi M, Ouertani I, Kraoua L, Chelly I et al. Genetic analysis of Turner syndrome: 89 cases in Tunisia. Ann Endocrinol. 2008;69(5):440-5.
17. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007; 370: 1443-52;
18. Levenson D. *Talking about Down syndrome*. *Am J Med Genet* A. 2009. 149A (4): vii-viii.
19. Maas NM, Van Buggenhout G, Hannes F, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet*. 2008; 45(2): 71-80;
20. Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, et al. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. *Eur J Med Genet.* 2006; 49(5): 363-383.
21. Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, et al. 5p deletions: Current knowledge and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3): 224-238.

22. Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(3): 485-489.
23. Pauli RM. Achondroplasia. In Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. 3 ed. New York, NY: John Wiley & Sons. 2010:17-37;
24. Ranweiler R. Assessment and care of the newborn with Down syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009 Feb. 9(1):17-24.
25. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodriguez-Perez A, et al. Cri du chat syndrome: a critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15(3): e473-478.
26. Shprintzen R.J. Velo-cardio-facial syndrome. In: *Management of genetic syndromes* EDS: S.B. Cassidy, J.E. Allanson. New York: Wiley, 2010, 615-632;
27. Simşek PO, Utine GE, Alikaşifoğlu A, Alanay Y, Boduroğlu K, Kandemir N. Rare sex chromosome aneuploidies: 49,XXXXY and 48,XXXY syndromes *Turk J Pediatr*. 2009;51(3):294-7;
28. Stevenson R., Schwartz C., Rogers C. – Fragile X Syndrome, în *Atlas of X-linked Intelectual Disability Syndromes*, Oxford University Press, 2012, p 89-91;
29. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, Castillo S, Aoyagi-Scharber M, O'Neill CA, Krejci P, Wilcox WR, Rimoin DL, Bunting S. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Apr;353(1):132-49;
30. Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in *cri du chat* syndrome using array comparative genomic hybridization. Am J Hum Genet. 2005; 76(2): 312-326.

Capitolul XIV

INFECȚIILE NOSOCOMIALE ÎN PEDIATRIE

Conf. Univ. Dr. Letiția-Doina Duceac

Date generale

Infecțiile nosocomiale (I.N.) sunt identificate în unitățile medicale din întreaga lume, generate de practica medicală și constituie azi o problemă importantă de sănătate populațională, fiind importante prin morbiditate, mortalitate, perioade prelungite de spitalizare și costuri ridicate. Practic, I.N. au apărut odată cu îngrijirea omului și implică atât bolnavii cât și personalul medical. Profilaxia lor constituie în prezent o preocupare la nivel mondial.

Denumirea de infecție nosocomială provine din limba greacă, de la cuvântul *nosokomeion,* care înseamnă spital, fiind compus din cuvintele *nosos*=boală și *Komeion*=a îngriji.

Termeni sinonimi: infecție intraspitalicească, supraadăugată, interioară de spital sau, mai nou, infecție asociată îngrijirilor sau asistenței medicale.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) asociază infecțiile nosocomiale cu factorii de alterare a calității asistenței medicale și a siguranței pacienților asistați medical.

Definiție

Infecțiile nosocomiale reprezintă acele infecții contractate de pacienți în spital sau altă unitate de asistență medicală, de etiologie microbiană diversă (virală, bacteriană, fungică, parazitară), recunoscute clinic și/sau microbiologic după minim 72 ore de la internare sau după externare.

Aceste infecții afectează fie *bolnavii* (datorită îngrijirilor medicale primite pe parcursul spitalizării sau a tratamentelor urmate în ambulator), fie *personalul medical* (care acordă îngrijiri medicale și care contractează infecția respectivă de la bolnavul îngrijit).

Pentru a eticheta o infecție drept nosocomială, trebuie dovedit că nu era prezentă sau că nu se afla în perioada de incubație în momentul internării bolnavului în spital. Aşadar, *nu se consideră infecții nosocomiale*:

- bolile aflate în perioada de incubație în momentul internării;
- infecțiile prezente de la internare care se extind și se complică (fără ca agentul patogen să se modifice);
- infecția transplacentară la nou-născut manifestă clinic la scurt timp de la naştere.

Debutul infecției nosocomiale este semnalat la minim 3 zile de la internare sau la un interval de timp egal sau superior incubației minime a unei infecții transmisibile (când aceasta este cunoscută) sau în primele 3 zile după externarea bolnavului. Debutul se poate prelungi până la 30 zile de la o intervenție chirurgicală sau până la un an în cazul unei protezări sau implant/

transplant. În fiecare caz trebuie să existe dovada că infecția este urmarea îngrijirilor medico-sanitare din timpul spitalizării sau a celor acordate ambulator în unități sanitare.

Etiologia

Principalii agenți etiologici implicați în geneza I.N. sunt germeni de spital, multirezistenți la antibiotice:

- ***Bacili gram-negativi** (60%)*: *E. coli* (25%), *Pseudomonas* sp. (20%), *Acinetobacter* sp. (15%), *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp.;
- ***Coci gram-negativi*** (30%): *S. aureus* (meticilino-rezistenți) (15%), stafilococi coagulazo-negativi, enterococi;
- ***Mycobacteriile***- care în ultimele două decenii au determinat creșterea frecvenței I.N. mai ales la pacienții cu imunosupresie importantă dobândită prin infecția HIV;
- ***Virusuri:*** hepatitice B și C, HIV, herpetic, citomegalic, virusuri respiratorii;
- ***Fungi:*** implicați tot mai frecvent: *Candida* sp., *Aspergillus* sp.
- Mulți dintre agenții patogeni au devenit multirezistenți la antibiotice, creând probleme în alegerea antibioterapiei, dar și la decontaminante (prin mecanism intrinsec și extrinsec);
- Majoritatea I.N. se datorează metodelor invazive de investigație și tratament practicate în spitale în prezent.

Date epidemiologice

Prin caracterul lor universal, I.N. sunt considerate o problemă majoră de sănătate populațională pentru toate serviciile de asistență medico-chirurgicală sau medico-socială. I.N. reflectă schimbările din ecosistemul uman: abuz de antibiotice, deficiențe igienice, perturbarea raporturilor dintre agenții patogeni, grupuri mari de imunosupresați etc.

Incidența și prevalența, deși subevaluate, sunt *în creștere* peste tot în lume.

La nivel mondial se apreciază că 5-10% dintre pacienții spitalizați sunt afectați de o infecție nosocomială. ***Prevalența** globală*: 7-9%, cu diferențe geografice. Astfel, un studiu O.M.S. (2002) a raportat următoarele *variații geografice ale prevalenței I.N.*: Zona Mediteraneană de est- 11,8%; Asia de sud-est -10%; Zona Pacificului de vest- 9%; Europa-7,7%; S.U.A- 6,6%. Aproximativ 10% din bolnavii internați în spitalele din America (cca. 2 milioane/an) prezintă o infecție nosocomială semnificativă, iar anual se produc cca. 20.000 decese din această cauză. În Argentina și în alte țări din America Centrală infecțiile nosocomiale hematogene reprezintă principala cauză de deces. În India rata I.N. depășește 25% .

În Europa: prevalența I.N. înregistrează următoarele valori: în Anglia- 9-10%; în Franța 7-10%; Italia- 6,8%; Germania-4-6%; Elveția- 8,5%.

Incidența I.N. în țările dezvoltate variază între 5-10% (conform studiilor O.M.S.). Alte studii epidemiologice precizează că I.N. apar în spitalele din țările dezvoltate la 3,5-15% din pacienții internați.

În România, incidența și prevalența sunt de asemenea subevaluate, datorită absenței unui sistem unitar de supraveghere epidemiologică, clinică și microbiologică a fenomenului nosocomial. Totuși, datorită preocupării permanente a specialiștilor privind recunoașterea nosocomialității, numărul I.N. raportate a crescut de la aprox. 30.000 în 1998 la aprox. 60.000 în anul 2000 și cca. 95.000 în anul 2010. Față de țările dezvoltate, membre U.E. cu un sistem eficient de supraveghere și control a I.N., care raportează o incidență de 5-15%, **România**

raportează o incidență doar de 1-3%, departe de situația reală, ceea ce face ca infecția nosocomială să rămână în continuare o problemă de sănătate populațională de actualitate.

În spitalele din țările în curs de dezvoltare, riscul de I.N. este apreciat a fi de 2 până la 20 de ori mai mare față de cele dezvoltate.

Prevalența I.N. este diferită în funcție de sectoare, *fiind mai crescută în sectoarele cu risc epidemiologic*, astfel: secțiile de terapie intensivă (15-40%), secțiile de neonatologie (15-20%), cele de arsuri (25%), chirurgie și ortopedie (7-9%), secții hemato-oncologice (10-15%) și medicină internă (5-7%). Riscuri mai mici se înregistrează în sectoarele de pediatrie (1,5%) și psihiatrie. I.N. sunt mai frecvente în serviciile cu internări de lungă durată, comparativ cu cele de scurtă durată (secțiile de acuți).

Prevalența *variază și în funcție de entitatea clinico-epidemiologică a I.N*., astfel: infecțiile urinare nosocomiale -40%, infecțiile de cateter-25%, pneumoniile nosocomiale-20%, infecții ale plăgilor operatorii-15%.

Pacienții care dobândesc mai ușor I.N.sunt cei cu vârste extreme (nou-născuți, sugari, copii mici precum și vârstnici), bolnavii cronici și bolnavii neoplazici care urmează tratamente citostatice sau radioterapice .

Particularitățile actuale ale ***infecțiilor nosocomiale pediatrice*** sunt determinate de:

- vârsta mică a pacienților;
- prematuritate/dismaturitate;
- statusul de imunodeficiență;
- alterarea barierelor anatomice de apărare;
- malformațiile congenitale și/sau patologiile asociate;
- spitalizările prelungite;
- numărul în creștere al intervențiilor chirurgicale;
- multitudinea procedurilor diagnostice și terapeutice, unele din ele invazive;
- abuzul de antibiotice cu spectru larg, administrate adesea nejustificat;
- apariția fenomenului de multirezistență bacteriană la antibiotice.

Originea I.N. poate fi legată direct de îngrijirile oferite bolnavului (ex. infecția de cateter, infecția de plagă chirurgicală) sau infecțiile survin pe parcursul spitalizării independent de orice act de îngrijire medicală (ex. epidemie de varicelă, de rujeolă, de gripă sau viroze respiratorii).

Procesul epidemiologic al I.N. conține cele trei verigi principale, după modelul clasic al oricărui proces epidemiologic al unei boli transmisibile (sursa de infecție, modurile și căile de transmitere, receptivitatea populației, la care se mai adaugă factorii dinamizatori-favorizanți sau secundari ai procesului epidemiologic).

În cazul I.N., procesul epidemiologic prezintă un anumit grad de complexitate, argumentat prin polimorfismul clinic, epidemiologic și etiologic al acestor infecții, în declanșarea cărora sunt implicați o multitudine de factori de risc, comportamentali, socio-economici etc. Din aceste motive, I.N. sunt dificil de prevenit și de combătut.

a) ***Sursele de agenți patogeni:***

- bolnavi cu diferite afecțiuni sau persoane cu infecții în perioada de incubație, cu forme inaparente, atipice de boală;

- purtători de agenți patogeni, preinfecțioși, sănătoși sau foști bolnavi (colonizare nazo-faringiană, tegumentară, intestinală, genito-urinară etc.);
- personalul medico-sanitar de bază, care îngrijește bolnavii și care poate fi în una din situațiile de mai sus;
- practicanți (elevi, studenți, rezidenți);
- vizitatori (la fel, în una din situațiile de mai sus);
- personalul de întreținere a igienei mediului spitalicesc;
- personal auxiliar din blocul alimentar, bucătăria dietetică, spălătorie, magazie etc.

b) ***Modurile și căile de transmitere:***

- *Modul direct:* presupune transmiterea agenților patogeni în cadrul relațiilor între bolnavi, între aceștia și personalul medical cu ocazia efectuării diferitelor prestații medicale sau datorită aglomerației în cadrul asistenței medicale din ambulator; se realizează prin picăturile Pflugge (picături invizibile de secreție nazo-oro-faringiană) proiectate de la o persoană la alta în timpul tusei, strănutului, vorbitului, al procedurilor de aspirare a secrețiilor, al bronhoscopiei etc;

  Manevrele prin care se realizează contactul direct sunt palparea și percuția în cadrul examenului obiectiv al pacientului, precum și mobilizarea pacientului imobilizat la pat, spălarea bolnavului etc., ca manevre de îngrijire.
- *Modul indirect* – este predominant: prin intermediul mâinilor, instrumentelor contaminate, ace, seringi, termometre, spatule, produse biologice,veselă, alimente, jucării, articole de lenjerie/ îmbrăcăminte, alte obiecte- toate contaminate sau prin intermediul vectorilor (gândaci de bucătărie, muște, rozătoare) etc.

  Contaminarea în mediul spitalicesc este consecința atingerii obiectelor, suprafețelor, instrumentelor de către pacienții infectați, iar acestea vin ulterior în contact cu alte persoane (personal sau pacienți), care la rândul lor, prin intermediul mâinilor vor contamina alte noi suprafețe, mărind riscul de transmitere al acelor germeni

  Mâinile personalului au cel mai important rol în transmiterea I.N., dar și în prevenția acestora, dacă măsurile de igienă și spălarea antiseptică sunt aplicate corespunzător.
- *Căile de transmitere* a agenților patogeni sunt: *aerogenă* (prin diseminarea de picături-nucleosoli contaminate); *digestivă* (prin alimente contaminate, transmitere fecal-orală etc.); *hidrică* (apa- vehicul pentru *Pseudomonas* sp., *Serratia marcescens, Acinetobacter baumanni* etc.); *tegumentară* (prin puncționare cu ace de seringă contaminate, plăgi); *prin mucoasa digestivă* (alimente, apă, medicamente, echipament contaminat, tub de endoscop); *prin căile urinare* (cateterism vezical, sondaje vezicale, cistoscop); *prin mucoasa respiratorie* (prin inhalare particulele cu diametrul sub 5 milimicroni ajung la nivelul căilor respiratorii inferioare, generând pneumonii nosocomiale, iar cele cu diametru mai mare sunt reținute la nivelul căilor respiratorii superioare).

Microorganismele care determină infecții nosocomiale se pot transmite pe o singură cale sau pe căi multiple

După modalitatea de transmitere, se pot distinge:

- *infecții endogene*- produse de propria floră microbiană ca urmare a unor manopere invazive, ce modifică mecanismele proprii de apărare;

- *infecții exogene* – produse de microbii ce provin de la un alt bolnav, transmiși încrucișat sau prin mâinile personalului medico-sanitar sau, mai rar din mediul spitalicesc contaminat (apă, alimente, aer, instrumentar, cazarmament etc.)

c) ***Receptivitatea pacienților:***

Este generală, cu intensități diferite, în funcție de grupurile de risc: nou-născuți, prematuri, distrofici, arși, malformați, hemodializați, bolnavi hemato-oncologici, transplantați, transfuzați, politraumatizați, diabetici, imunosupresați prin tratamente citostatice sau după administrare de antibiotice ce perturbă flora intestinală a pacienților și selectează bacterii multirezistente.

Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic se pot grupa în trei categorii:

a) *Factori care țin de mediul spitalicesc*:
- deficiențe igienico- sanitare în procesul de spitalizare;
- contaminarea mediului ambiant spitalicesc cu produse patologice;
- neefectuarea curățeniei și decontaminării conform graficelor;
- aglomerararea spațiilor hoteliere ale spitalului;
- grupuri sanitare și instalații insuficiente numeric și cu defecțiuni tehnice;
- infrastructura spitalului învechită, necorespunzătoare;
- echipamente medicale necorespunzătoare.

b) *Factori care țin de pacient*:
- vârsta mică, prematuritatea, distrofia sau malnutriția protein-calorică;
- patologii asociate: malformații congenitale, diabet zaharat,boli cronice renale etc;
- imunodeficiențe generate de boli hemato-oncologice aflate sub corticoterapie, chimioterapie antitumorală, radioterapie etc.

c) *Factori care țin de actul medical*:
- prestații medicale și investigații tot mai numeroase și mai invazive;
- intervenții chirurgicale extinse, complexe și uneori practicate în urgență;
- manevre chirurgicale cu implantare de corpi străini (proteze, catetere);
- prelungirea duratei medii de spitalizare.

ENTITĂȚI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIILOR NOSOCOMIALE

Criterii de definire ale principalelor infecții nosocomiale

A. Infecții nosocomiale bacteriene

În raport cu localizarea, se recunosc următoarele ***tipuri de I.N***.: infecții respiratorii-pneumonia nosocomială, infecții de tract urinar, infecții ale plăgilor operatorii, infecții de cateter, infecții cutanate (îndeosebi la arși), infecții hematogene (bacteriemia/septicemia), infecții digestive, infecții osteoarticulare, infecții ale sistemului cardiovascular, conjunctivite nosocomiale etc.

1. **Pneumonia nosocomială** (definită separat de alte infecții ale căilor respiratorii). Copilul prezintă **două** din următoarele: apnee, tahipnee, bradicardie, wheezing, ronchusuri, tuse, expectorație, febră, **plus unul** din următoarele, indiferent de vârstă:

a) creșterea secrețiilor respiratorii sau modificarea caracteristicilor lor;
b) izolarea unui microorganism patogen din proba de aspirat endotraheal, lavaj bronho-alveolar sau biopsie;
c) microorganism din hemocultură (prelevată în caz de febră peste 38^o C);
d) izolarea unui virus sau detectarea unor antigene virale din secrețiile căilor respiratorii;
e) diagnostic serologic (anticorpi specifici);
f) dovada histologică de pneumonie.

În cazul copiilor cu *examen radiologic* care arată prezența unui proces infiltrativ nou sau progresiv, a unui proces cavitar, opacitate confluentă sau prezența de lichid pleural, este necesar și unul din criteriile anterioare (a-f).

Incidența pneumoniilor nosocomiale: 20-35% (NNIS-Sistem de supraveghere a inf. nosocomiale, CDC -S.U.A.), cu cele mai mari valori în secțiile de terapie intensivă, în parte datorate aparatelor de ventilație mecanică. Cu cât bolnavii staționează mai mult în aceste secții, cu atât riscul de a dezvolta o pneumonie nosocomială crește, mai ales la cei asistați respirator. Mortalitatea: 30-60%. In etiologia lor: stafilococi, *E.coli*, enterobacterii, piocianic, fungi.

2. **Infecția nosocomială de tract urinar** se poate prezenta sub 2 forme clinice:

a) Infecția simptomatică urinară – diagnosticată prin prezența:

- a cel puțin **două** din următoarele criterii : febră (peste 38 ^{o}C), fenomene cistice (disurie, polakiurie, sensibilitate suprapubiană- la copilul mare) și *o urocultură pozitivă* (peste 10^5 colonii/mmc);
- *sau* cel puțin două din semnele anterioare **plus** piurie *sau* 2 uroculturi pozitive pentru același germene cu 10^2 col/mmc.

b) Bacteriuria asimptomatică – prezentă la bolnavul sondat sau cu cateter intravezical anterior cu 7 zile față de urocultura pozitivă, în absența febrei

- *sau* 2 uroculturi cantitative pozitive, cu același germene, în absența sondajului vezical.

Incidența infecțiilor urinare nosocomiale este de 10-15%, iar etiologia este dominată de *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic), *Klebsiella* sp., *Candida* sp. etc.

3. **Infecția plăgii chirurgicale** cuprinde:

a) Infecția ***superficială*** de plagă, consecutivă inciziei chirurgicale, localizată la piele, țesut celular subcutanat, deasupra aponevrozelor. Se caracterizează prin apariția *unei secreții purulente* la nivelul plăgii operatorii (din care prin examen microbiologic se izolează germenul), plus semne locale de inflamație (căldură, roșeață, edem, durere);
b) Infecții ***profunde*** ale plăgii chirugicale, subaponevrotice, caracterizate prin febră peste 38^o C, durere, sensibilitate la palpare, dehiscența spontană a inciziei *sau* prezența unui abces *sau* secreție purulentă la nivelului tubului de dren amplasat în focarul respectiv.

Infecțiile de plagă chirurgicală, *în cazul unor proteze sau transplant*, pot apare în decursul unui an de la intervenția chirurgicală.

Incidența infecțiilor de plagă chirurgicală este de 10-25%; etiologia e dominată de *S. Aureus (37%), Pseudomonas aeruginosa,* enterobacterii, anaerobi etc.

4. **Infecțiile hematogene nosocomiale**- cuprind:
   a) *Infecția hematogenă (bacteriemia) primară* – confirmată prin hemocultură pozitivă pentru un agent patogen care nu e asociat altei infecții cu altă localizare, dar care poate fi din flora normală tegumentară, în cazul unui bolnav cu cateter intravenos;
   b) *Septicemia clinică*- copilul prezintă simptomatologie clinică, în context febril, fără o altă cauză cunoscută. La sugar: febră sau hipotermie, *sau* apnee *sau* bradicardie. Hemocultură pozitivă.
5. **Infecțiile nosocomiale de cateter**

Apar la bolnavii cărora li s-a montat un cateter venos periferic sau cateter venos central sau cateter arterial. Cuprind:

   a) *Infecția locală* - prezentă la orificiul de implantare a cateterului *sau* celulită *sau* tromboflebită;
   b) *Infecția sistemică (*ca septicemie/ bacteriemie), cu hemocultură pozitivă , bolnavul prezentând simptome de infecție la manipularea cateterului și febră refractară la antibioterapie, care dispar la 48 ore după îndepărtarea cateterului.

Incidența infecțiilor de cateter este de 15-20%, iar în etiologie sunt incriminați *S.aureus, S.epidermidis, P. aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacter, Candida.*

6.Infecțiile pielii și ale țesutului moale

Cuprind: infecția *cutanată* (alta decât infecția plăgii chirurgicale), infecția părților moi, *infecția escarelor de decubit, infecția arsurilor.*

La sugar: omfalita, piodermita (pustuloza) sugarului, infecția circumciziei.

Incidența infecțiilor cutanate nosocomiale este de 5%, iar etiologia este plurimicrobiană.

7. **Infecțiile digestive**

Gastroenterita nosocomială –diagnosticată pe următoarele criterii:

a) debut acut cu diaree sau minimum 3 scaune modificate, cu sau fără vărsături, dureri abdominale, febră, în absența altor cauze infecțioase;
b) două din următoarele (fără decelarea altor cauze): grețuri, vărsături, dureri abdominale și unul din următoarele: coprocultură pozitivă *sau* teste pozitive pentru antigene sau anticorpi microbieni (sânge sau fecale) *sau* testare toxine.

Incidența gastroenteritelor nosocomiale în secțiile de nou-născuți este de 3-20 de cazuri la 10.000 de externări. Ca etiologie, în secțiile de pediatrie, mai mult de jumătate din cazuri sunt produse de virusuri: rotavirus, adenovirus, echovirus. Etiologia bacteriană este reprezentată de *E.coli, Salmonella, Shigella, Yersinia* etc.

8. **Alte infecții nosocomiale:** *infecții osteoarticulare* (osteomielita, artrita), *infecții cardiovasculare* (endocardita, miocardita, pericardita, arterita), infecții ale ochilor- *conjunctivita nosocomială*, *infecții oro-nazo-faringiene, infecții ale tractului respirator inferior* (bronșita, traheobronșita, bronșiolita, traheita, abcesul pulmonar, empiemul).

B. Infecții nosocomiale virale

Virozele respiratorii reprezintă 5% din I.N., dar sigur sunt subevaluate, deoarece nu se raportează toate cazurile de viroză nosocomială, multe dintre ele fiind asimptomatice.

Virusurile cu transmitere respiratorie asociate cu infecții nosocomiale includ: *virusurile gripale, paragripale, virusul sincițial respirator* –VSR (iarna în secții de pediatrie), *virusul*

varicelo-zosterian (VVZ), paramixovirusuri, adenovirusuri, v. urlian, v. rujeolic, parvovirus B19, coronavirusurile. Infecțiile virale respiratorii încrucișate sunt mai frecvente în secțiile de pneumologie, pediatrie și terapie acută.

Virusurile cu transmitere digestivă asociate cu I.N. includ: *rotavirusuri* (diareea hidrică în pediatrie), *virusurile hepatitice A și E, coronavirusuri, adenovirusuri, parvovirusuri, enterovirusuri*. Infecțiile virale digestive încrucișate sunt mai frecvente în secțiile de pediatrie și gastroenterologie.

Pe de altă parte, alte boli virale ca infecția HIV sau cea cu VHC se manifestă tardiv și nu se mai poate identifica momentul infectant.

C. Infecții nosocomiale fungice

Incidența lor este în progresie, aprox.10% din I.N. Etiologia este dominată de *Candida albicans* (50%), *Aspergillus* (fungi filamentoși). Aceștia fac parte din fungii comensali ai omului sau saprofiți din mediul extern,care se grefează pe organisme imunosupresate (leucemii, tumori, neutropenii, arsuri, corpi străini, SIDA etc.).

PREVENȚIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE PEDIATRICE

Peste tot în lume, secțiile de pediatrie, dar mai ales cele de nou-născuți și terapie intensivă sau cele de oncologie reprezintă puncte critice de asistență medicală, datorită intervenției a numeroși factori ce pot compromite siguranța pacienților, contribuind la izbucnirea de infecții nosocomiale, factori ca:

- vulnerabilitatea crescută la infecții datorită imaturității sistemelor de apărare la vârste mici și a capacității reduse de răspuns la copiii cu afecțiuni maligne;
- colonizarea copiilor cu flora microbiană de spital, ce conține tulpini rezistente la antibiotice;
- supraaglomerația unor spații de spitalizare;
- echipamente specifice de monitorizare și suport vital, folosite excesiv;
- personal adesea insuficient și/sau neinstruit;
- prezența unor epidemii comunitare, ce cresc gradul de aglomerare a internărilor în spitale, unele cu evoluție gravă, favorizând transmiterea nosocomială;
- circuite funcționale inadecvate etc.

Măsurile de prevenire a infecțiilor nosocomiale în pediatrie se pot grupa astfel:

a) măsuri ce vizează *personalul medical și auxiliar*, astfel:

- să fie suficient numeric;
- să fie instruit sistematic pe tema prevenirii infecțiilor nosocomiale;
- să efectueze examene medicale la angajare și periodic;
- să practice spălarea antiseptică a mâinilor la intrarea și ieșirea din serviciu, înainte, după și între contactele cu bolnavii, înainte și după tratamentul injectabil sau procedură invazivă, după contactul cu orice tip de secreție de la pacient, înainte și după efectuarea toaletei copilului sau schimbarea scutecelor, înainte și după prepararea și alimentația copilului și ori

de câte ori e nevoie; uscarea mâinilor după spălare se va face cu prosop de hârtie de unică folosință;

- imunizarea personalului cu vaccinuri destinate acestui grup (vaccinare antigripală, vaccinare anti-hepatitică B etc.) și respectarea *precauțiunilor universale*, deoarece personalul medical care lucrează în unități cu profil pediatric este expus frecvent la contactul cu secreții și fluide biologice (secreții orale, nazale, urină, materii fecale etc.) și la agenții infecțioși specifici conținuți de acestea.

b) măsuri ce vizează *pacientul*:

- existența filtrelor pentru identificarea și izolarea promptă a copiilor infectați, la triajul acestora la intrarea în unitatea sanitară (a se avea în vedere posibilele epidemii comunitare de afecțiuni respiratorii- iarna și de afecțiuni diareice acute- vara);
- copiii ce prezintă boli contagioase în perioada de incubație sau de stare, vor fi dirijați către spitalele/ secțiile de boli infecțioase;
- pentru copiii cu imunodeficiențe trebuie să existe o zonă de așteptare separată, iar internarea lor să se facă în saloane special destinate;
- copiii cu afecțiuni chirurgicale ce concomitent prezintă o boală infecțioasă, vor fi reprogramați pentru operație după ce au fost izolați sau tratați la domiciliu (excepție fac urgențele chirurgicale ce pun viața copilului în pericol);
- rigurozitate în aplicarea măsurilor de reducere a colonizării nou-născutului și sugarului cu germeni patogeni;
- menținerea tegumentelor și mucoaselor curate, integre și uscate;
- toaleta corectă a plăgii ombilicale;
- folosirea scutecelor de unică folosință tip pampers;
- alimentația nou-născuților și sugarilor să se efectueze cu biberoane și tetine corect prelucrate și sterilizate;
- jucăriile duse la gură sau manevrate de mânuțele copiilor vor fi prelucrate zilnic cu apă/ detergent sau cu ajutorul unei mașini de spălat automată;
- nu este permis jocul între copiii cu afecțiuni contagioase sau cu infecții dovedite nosocomiale și copiii receptivi la infecția respectivă ;
- supravegherea permanentă și analiza periodică a suspiciunilor sau a infecțiilor nosocomiale din secții, mai ales a celor cu risc crescut (terapie intensivă, chirurgie pediatrică, oncopediatrie, prematuri, dializă etc).

c) măsuri ce vizează *echipamentele medicale* și *mediul spitalicesc*:

- prelucrarea corectă a aparaturii medicale (de la simplul termometru până la părți asamblante ale aparatelor de ventilație mecanică etc., insistând asupra celor din material termosensibil) și consemnarea acestor manopere în registre de evidență;
- utilizarea pieselor de unică folosință (oxigenatoare, măști de aerosoli, tubulatură termosensibilă etc.);
- aplicarea măsurilor de decontaminare continuă și terminală, conform planificărilor și ori de câte este nevoie;
- asigurarea prin construcție a spațiilor și a circuitelor funcționale corespunzătoare.

d) măsuri ce se adresează *vizitatorilor*:

- limitarea accesului și triajul acestora;

- excluderea vizitatorilor care nu sunt imunizați și pot constitui un pericol pentru copiii spitalizați;
- purtarea echipamentelor de protecție specifice (halat, mască, botoși de unică folosință).

În cazul apariției unui caz de I.N., se va recurge la ***măsuri de limitare a transmiterii intraspitalicești a infecției***, astfel:

- cazul index de I.N. va fi izolat sau transferat la spital/ secție de boli infecțioase (sau externat la domiciliu dacă e posibil);
- se vor identifica contacții și vor fi atent supravegheați (dacă apar primele semne ale infecției respective: erupție, febră, scaune diareice etc.), evaluându-se și susceptibilitatea la I.N;
- se vor aplica măsurile profilactice, la fiecare caz (chimioprofilaxie, imunoglobuline etc.);
- se interzice internarea altor pacienți în salonul/rezerva în care se află contacții;
- internarea noilor pacienți se va permite după epuizarea focarului de I.N (cel puțin 3 cazuri), adică după externarea ultimului contact, urmată de prelucrarea și decontaminarea salonului/ rezervei.

Planul de prevenire a extinderii I.N. în interiorul spitalului:

a) externarea cât mai precoce a cazului de I.N. și a contacților;
b) depistarea și îndepărtarea temporară a personalului ce prezintă o boală transmisibilă;
c) gruparea pacienților și membrilor personalului susceptibili la un loc și abordarea lor ca o unitate epidemiologică, cu aplicarea tuturor măsurilor profilactice;
d) reducerea susceptibilității nou-internaților (prin imunizare selectivă);
e) imunizarea activă a personalului susceptibil.

Practic, profilaxia I.N. înseamnă acțiuni de supraveghere și control permanente, coordonate, vizând măsuri referitoare la sursa de infecție, modul și căile de transmitere, receptivi, dublate de măsuri organizatorice, administrative și educaționale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Azoicăi D, Infecțiile nosocomiale. In:*Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile;* sub red.: A. Ivan, Ed. Polirom, Iași, 2002, 738-754.
2. Teodorovici Gr., Ivan A.: Locul infecțiilor nosocomiale în patologia actuală. In: *Orientări în epidemiologia contemporană*, Ed. Junimea, Iași, 1981, 61- 106.
3. Recommandations nationals d′Hygiènes hospitaliere. *Prevention de la transmission croisèe: precautions complèmentaires contact*. Consensus formalise d′experts, Paris, 2009.
4. Ord. M.S. nr.916/2006 privind *Normele de supraveghere, prevenire și control al infecțiilor nosocomiale în unitățile sanitare.*
5. Ghidul *Angelescu*- Terapie antimicrobiana, Ediția a III-a, Buc. 2012.
6. Brumboiu M-I: *Prevenirea infecțiilor nosocomiale,* Ed. Medicală Universitară"Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2009.
7. Cupșa A.: *Boli infecțioase transmisibile*, Ed.Medicală Universitară, 2007.
8. Duceac L-D, *Ghid epidemiologic de spital*, Ed. Studis, 2015.
9. Duceac L-D, *Epidemiologie. Igienă. Note de curs*, Ed. Apollonia, 2015.
10. Ivan A, *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Ed. Polirom, Iași, 2002.
11. Mihalache D, Azoicăi D et al.: *Infecțiile nosocomiale*, "Ed. Gr.T. Popa" Iași, 2004
12. Popa M. I. et al.: *Prevenirea infecțiilor nosocomiale- Antiseptice și dezinfectante chimice cu utilizare în unități sanitare*, ISP București, 2002.
13. Roșca A, *Ghid de supraveghere și control al infecțiilor nosocomiale*, Ed. Morton, Timișoara, 2012.

Capitolul XV

PRINCIPII DE ETICĂ MEDICALĂ

Conf. Univ. Dr. Cristina Gavrilovici

„Nu există copil care să creadă în ceva,
înainte de a se încrede în cineva." (Gh. Scripcaru)

INTRODUCERE

Bioetica a fost considerată drept cea mai revelatoare manifestare a vieţii morale şi sociale a finalului secolului XX. Bioetica porneşte de la o situaţie alarmantă determinată de progresul ştiinţei şi al societăţii, exprimând îndoiala privind capacitatea de supravieţuire a umanităţii, în mod paradoxal tocmai ca efect al dezvoltării ştiinţifice. Potter specificase într-adevăr pericolul ce-l reprezenta pentru întregul sistem o ruptură între două domenii ale cunoaşterii: cel ştiinţific şi cel umanist. Dr. Potter, un medic oncolog american, este cel care a creat termenul "bioetică" = „ştiinţa supravieţuirii", considerând-o un instrument menit să indice felul în care ştiinţa trebuie să fie utilizată cu precauţie, astfel încât să asigure nu doar perpetuarea speciei umane, ci şi să îmbunătăţească calitatea vieţii. Singura cale în faţa unei catastrofe iminente era crearea unei „punţi" între cele două culturi, cea ştiinţifică şi cea umanistico-morală. În plus, bioetica nu trebuia să se focalizeze numai asupra omului, ci trebuia să cuprindă şi biosfera în întregul ei, orice intervenţie ştiinţifică a omului asupra vieţii în general.

Etica medicală este partea cea mai importantă a bioeticii și unica modalitate de a lua în considerație pacientul în integralitatea sa: a valorilor sale umane, a unicității sale ca individ, a superiorității sale ca specie. În acest capitol vom aborda câteva repere ale eticii medicale, ușor de aplicat de oricine crede că moralitatea și respectul valorilor morale sunt sursa de succes în actul medical. În acest sens vom începe prin descrierea principalelor teorii si principii de etică medicală; vom descrie relația medic pacient și determinanții săi și vom încheia prin accentuarea celui mai important aspect de etică în medicina: consimțământul informat.

TEORII ȘI PRINCIPII DE ETICĂ MEDICALĂ

Ceea ce ne face să acţionăm într-un fel sau altul sunt cel mai adesea principiile şi convingerile noastre morale. Acestea sunt dobândite prin educaţie, familie, religie sau determinată de un anumit context socio-cultural în care suntem formaţi. Este foarte greu de găsit o teorie etică în stare să rezolve toate dilemele morale care apar în domeniul îngrijirilor de sănătate în general și a pediatriei în mod special. Scopul acestei secțiuni este de a analiza trei

teorii etice: utilitarismul, deontologia şi principialismul şi de a discuta aplicabilitatea şi limitele acestora în contextul îngrijirilor de sănătate, punând în prim-plan mai ales relaţia medic-pacient.

Principialism

Rezolvarea aspectelor de ordin moral în medicină se face prin recurs la un set de principii de bază ale bioeticii: „a respecta autonomia", „a nu face rău", „datoria de a face bine", a urma „dreptatea şi echitatea". Acestea reprezintă un cadru menit să faciliteze analiza unor situaţii ce presupun combinarea diferitelor valori şi să ajute la decantarea a ceea ce este corect şi acceptat (sau acceptabil) față de ceea ce este incorect sau nedrept.

„Respectul persoanei", fundamentul relaţiei medic-pacient, include doua cerinţe morale distincte: necesitatea de a respecta autonomia şi necesitatea de a proteja pe cei cu autonomie redusă. Acest lucru este cu precădere important în pediatrie, unde îngrijirea medicală presupune a face față zilnic vulnerabilității dată de incapacitatea pacientului minor de a-și identifica încă propriile valori, astfel încât să poată face o decizie informată.

O persoană poate fi considerată autonomă daca este capabilă să aleagă între un set de opţiuni, reflectând şi deliberând în acelaşi timp asupra alegerii sale. Un pacient autonom nu este acela care refuză, ci o persoană suverană pe întreaga sa capacitate de decizie. Pe de altă parte putem afirma că autonomia reprezintă dreptul la auto-determinare, la exprimare şi la alegere. Doar pacienţii, și nu medicii cunosc în baza căror valori şi preferinţe proprii se poate lua o decizie medicală.

Un sistem medical bazat pe principiul autonomiei ajută pacienţii să realizeze şi să obţină ceea ce îşi doresc, promovând astfel în mod direct starea de sănătate: pacienţii pot decide mai bine pentru ei decât alţii. Alt avantaj al unui astfel de sistem este că stimulează pacienţii să îşi asume responsabilitatea deciziilor şi autoritatea asupra propriei vieţi. Pentru ca respectul autonomiei să funcţioneze real, pacienţii ar trebui să dorească să ia decizii, să dorească informaţii, să le înţeleagă şi să le ţină minte, să analizeze adecvat problemele medicale, iar medicii evident ar trebui să poată şi să dorească să le ofere aceste informaţii. Sistemul ar funcţiona foarte bine cu două condiţii:

1. Medicul să nu devină „ostaticul" valorilor pacientului, care în virtutea autonomiei „forţează" obţinerea unor servicii care în mod normal nu ar fi realizabile;

2. Să nu se ajungă la un „transfer" total al îngrijirilor de sănătate din responsabilitatea medicului în cea a pacientului.

În pediatrie ar trebui să facem apel mai curând la interpretarea kantiană asupra autonomiei, în care aceasta este percepută drept *un proces* de dezvoltare a identităţii de sine, a caracterului, a facultăţilor de percepţie, judecată, discriminare emoţională, de diferenţiere între preferinţe morale. Are la bază criteriul informaţiei, care presupune accesul pacientului nu doar la toate informaţiile relevante pentru o alegere liberă, ci şi dezvoltarea capacității de înțelegere, evaluare a riscurilor, beneficiilor şi concordanţei între diversele opţiuni şi planurile. O persoană autonomă trebuie să îşi dezvolte abilităţile şi prezenţa de spirit pentru a alege sau crea un plan (de viaţă), folosindu-şi capacitatea de observaţie, gândire şi judecată pentru a prevede sau decide asupra unei acţiuni, pentru a delibera şi diferenţia între opţiuni.

Obiecţia principală adusă principiului autonomiei este că întotdeauna va fi contrabalansat de „primum non nocere", sau "a nu face rău". Este imposibil să faci mereu numai bine, chiar și pentru simplul fapt că oamenii au percepții diferite despre bine și rău dar un medic (mai ales la

începutul carierei) trebuie să aibe mereu conştiinţa ghidată de acest "a nu face rău", a nu leza, a nu răni, oricare ar fi maniera - apărut ca o reacţie la situaţiile în care „a face bine" nu este întotdeauna în interesul pacientului. Este vorba de cazurile în care forma de bine acceptată sau dorită de pacient nu se suprapune peste interesul medical, dar, în viziunea medicului, se transforma în „a face rău".

A nu răni înseamnă a nu leza un individ care nu ar putea obiecta sau chiar ar putea accepta să i se facă rău. În general o conduită non-vătămătoare are o stringenţă mai mare decât una care vizează simplul rol benefic, chiar dacă din punct de vedere utilitarist scopul urmărit s-ar putea obţine doar acţionând activ spre a face bine.

Datoria de face bine sau „*principiul beneficiului"* semnifică pe lângă respectarea autonomiei şi înfrânarea vătămării, o contribuţie activă la starea de bine a individului. Este posibil să nu faci rău niciunei persoane niciodată, dar este imposibil să faci bine oricând şi pentru oricine. Cu toate acestea, precum Peter Singer afirma că „dacă ne stă în puteri să prevenim răul fără a sacrifica nimic de importanţă morală comparabilă, atunci avem datoria morală să o facem".

În final, dar nu în ultimul rând, *dreptatea* este conceptul cel mai greu de definit, având în vedere varietatea situaţiilor sau a factorilor implicaţi în teoria dreptăţii. Aceasta s-a format în virtutea conceptului tradiţional atribuit lui Aristotel: „cei egali trebuie trataţi egal, cei inegali, trebui trataţi inegal". Cine ar putea stabili însă ce înseamnă egalitate şi ce diferenţe relevante determină adevărata inegalitate între persoane? Dreptatea a fost definită drept ceea ce se cuvine, se merită şi este corect. O persoană care pretinde echitate, este o persoană care îşi exercită un drept constituţional. În prezent pornim de la prezumţia că toţi cetăţenii au aceleaşi drepturi politice, acces egal la serviciile publice şi tratare egală în faţa legii.

Deontologia

Deontologia (lb greacă: deon = datorie, responsabilitate) reprezintă *teoria datoriei* sau a *obligaţiei morale*. Acţiunile trebuie să fie guvernate de principiul datoriei. Una din cele mai importante implicaţii ale deontologiei este recunoaşterea faptului că un comportament poate fi greşit chiar dacă produce cele mai bune rezultate (de exemplu tortura, minciuna, omorul) şi invers: poate fi corect moral, chiar dacă a produs consecinţe negative. Deontologia insistă asupra faptului că modalitatea de împlinire a unui scop este de obicei (sau chiar întotdeauna) mai importantă decât ceea omul poate obţine.

Kant pledează pentru faptul că moralitatea derivă din raţiune şi nu din tradiţie, intuiţie, conştiinţă, emoţii sau compasiune. Pentru a avea un merit moral, motivaţia acţiunii unei anumite persoane trebuie să vină din recunoaşterea faptului că acea persoană intenţionează să facă ceea ce trebuie din punct de vedere moral. Pentru a afla ceea ce trebuie făcut, din punct de vedere moral, înseamnă a ne baza judecata morală pe argumente care s-ar aplica la orice persoană într-o situaţie similară. Kantianismul apreciază aşadar valorile care pot fi *generalizate* (ex: adevărul este universal valabil).

De exemplu, un pacient terminal şi cu dureri insuportabile cere doctorului să îi curme viaţa, decizie care este şi în asentimentul familiei sale şi chiar a echipei medicale, care văd prelungirea îngrijirilor medicale drept o modalitate de continuare a suferinţei pentru toată lumea implicată. Cu toate acestea, un deontolog ar spune că rolul medicului şi integritatea morală ar trebui să prevină orice acţiune voită de întrerupere a vieţii. În viziunea deontological, ideea de a

face ceva în mod corect este mai importantă decât aceea de a face bine (Alexander, Moore 2008).

Constrângerile deontologice sunt de obicei formulate negativ: să nu omori, să nu minți etc. Pentru un deontolog, a minţi, nu poate fi admisibil în nici o împrejurare, deoarece reprezintă o încălcare a principiului şi obligaţiei morale de a spune mereu adevărul (Kant, *Bazele metafizicii moravurilor*).

Cele mai importante imperativele absolute kantiene sunt:

1. acţionează după acel precept (maxima morală) pe care ai dori să devină lege universală. Această formulare accentuează faptul că acţiunile noastre trebuie să aibă *valoare universală*, să fie generalizabile, adică să fie valabile pentru orice persoană şi să poată fi luate ca exemplu pentru orice acţiune morală posibilă. De exeplu, atunci când tratăm un pacient, ar trebui să acţionăm astfel încât acest model să fie valabil pentru orice mod de tratare a unui pacient în general, şi mai mult, dacă medicul însuşi ar fi în postura de pacient, ar fi mulţumit cu acest gen de tratament. Desigur, nu avem în vedere aici tratamente specifice, care trebuie să varieze în funcţie de persoană şi diagnostic, ci ideea de a-ţi face datoria de medic faţă de pacient confom celor mai înalte standarde morale pe care un medic şi le poate imagina. Acest caracter "universal" poate fi dificil de urmat, având în vedere că nu ține cont nici de consecințele unei acțiuni, nici de emoțiile sau nevoile unui anumit individ. Oricine poate intui acceptarea morală a regulii "să nu ucizi", dar ar putea aceasta fi aplicată în toate circumstanțele? Ar fi acceptabil din punct de vedere etic ca un polițist să împuște un terrorist spre a preveni o altă catastrofă (de ex a-l împiedica să explodeze un tren)?

2. niciodată să nu tratezi umanitatea (fie în persoana ta, sau a altuia) ca un *mijloc,* ci ca un *final în sine*. Această formulare accentuează *demnitatea* şi *valoarea* intrinsecă a fiinţei umane. Dacă diferenţiem între *oameni* şi *lucruri*, de lucruri ne putem doar folosi, dar avem obligaţia morală de a nu ne folosi de oameni. De exemplu, unei persoane care lucrează la triajul unui spital, i se vor cere mereu de către pacienţi diferite informaţii. Ea este un *mijloc* pentru un pacient de a obţine informaţii, direcţii, fişe medicale etc. Dar, în interacţiunea cu această persoană, fiecare pacient, medic etc. va trebui să aibă în vedere că ea este un om, şi să o trateze ca atare, adică *respectându*-i demnitatea, adresându-se politicos, având răbdare şi eventual empatie în anumite cazuri.

Sau, nu este corect din punct de vedere moral să foloseşti pacientul doar ca *mijloc* pentru a produce un anumit medicament, tratament sau studiu clinic, fără a avea consimţământul său informat. Acestă idee este considerată de deontolgi un *imperativ moral* care are valoare intrinsecă (Alexander, Moore 2008), şi care, dacă ar fi să îl transpunem în termeni kantieni poate deveni maxima oricărei acţiuni în domeniul medical.

Utilitarismul

Utilitarismul este teoria etică în care meritul moral al unei acţiuni este determinat doar de contribuţia la utilitatea generală. Principiul utilităţii este o extensie a datoriei de a face bine. Această extensie este necesară pentru că viaţa nu oferă în mod tipic oportunitatea de a produce beneficii sau de a elimina răul, fără a crea riscuri aferente sau costuri suplimentare. Utilitatea, sau maximizarea stării de bine, a fost definită din punct de vedere filosofic drept fericire, plăcere (opusul suferinţei sau a durerii) sau, în viziunea lui Peter Singer, satisfacerea preferinţelor sau a

intereselor. Scopul moralităţii, în această teorie, este de a face lumea un loc mai bun, moralitatea semnificând *a produce consecinţe bune*, NU a avea bune intenţii (deosebire esenţială faţă de dentologie): trebuie să facem orice lucru, care aduce cele mai multe beneficii. În orice situaţie accentul se pune pe consecinţe, nu pe intenţii. Utilitarismul are o greutate morală semnificativă din două motive: 1. întotdeauna ne cere *să facem totul* (sau cât de putem de mult) pentru a maximiza o acţiune utilă, 2. ne cere să punem deoparte interesele personale. Acţiunile noastre sunt corecte (drepte sau bune) în proporţia în care ele contribuie la fericirea cuiva, şi greşite (rele sau încorecte) dacă produc efectul contrar. De exemplu, un medic va trebui să prescrie, dacă are de optat între două medicamente cu efecte similare, acel medicament care are cea mai eficientă rată de succes, sau acel medicament care are cele mai puţine efecte secundare nedorite posibile.

O problemă critică în aplicarea utilitarismului este faptul că permite ca interesele majorităţii să treacă peste drepturile minorităţilor, favorizând uneori o distribuţie socială inechitabilă. Utilitariştii sunt indiferenţi faţă de alocarea nedreaptă a resurselor pentru că ei distribuie valorile în concordanţă cu o agregare a satisfacţiei maxime pentru un număr cât mai mare de persoane. Utilitarismul va fi subordinat ideii de maximizare a *beneficiilor* şi de minimizare a riscurilor sau a efectelor nedorite, de aceea principiul utilităţii va prima asupra datoriei, obligaţiilor şi drepturilor.

De exemplu, să zicem că o fundaţie medicală primeşte o donaţie. Cu aceşti bani pot trata un copil dintr-o ţară africană care suferă de leucemie şi necesită un tratament sofisticat şi de durată în străinătate, sau fundaţia poate cumpăra vaccinuri impotriva malariei care ar ajuta o sută de copii africani. Desigur, că vom considera, pe principii utilitariste, că ultima variantă ar fi acceptabilă. Dacă analizăm din puct de vedere deontologic, nu putem spune că viaţa a o sută de copii este mai importantă decât viaţa unuia.

Totuşi, şi utilitarismul are limitele sale. Să luăm exemplul vagonetului: un vagonet scăpat de sub control a luat-o la vale pe o linie şi pune în pericol viaţa a cinci muncitori (Foot, 1978). Dacă o persoană aflată prin preajmă schimbă un macaz, vagonetul poate fi deviat pe altă linie unde lucrează doar un muncitor. El va fi omorât, dar viaţa celor cinci muncitori este salvată. Un utilitarist ar spune că aşa ar trebui să procedăm. Dar este moral să preţuim sau să cântărim viaţa unei persoane comparativ cu a cinci persoane? Cineva ar putea argumenta că dacă persoana care poate schimba macazul este în preajmă şi nu face nimic ca să salveze pe cei cinci muncitori, este vinovată moral. Uneori a nu salva poate fi echivalent cu a ucide. Un adept al doctrinei deontologice va spune că sub nici o formă nu este acceptabilă sacrificarea activă a unui vieţi, cum ar fi cazul dacă am accepta să deviem vagonetul. Faptul că prin aceasta am omorî o persoană, ne face vinovaţi moral şi faptul că am salvat în total patru vieţi este irelevant.

În concluzie, modalitatea prin care ne alegem o anumită teorie etică sau principiu pentru a explica baza morală a unei decizii sau acţiuni depinde de valorile în care credem. O vom alege pe aceea care se suprapune cel mai bine crezului nostru personal, pentru că înainte de toate medicul trebuie să se cunoască pe sine înainte de a-şi cunoaşte şi a da recomandări pacienţilor.

RELAȚIA MEDIC – PACIENT

Valori ale relației medic – pacient

Întâlnirea dintre medic şi pacient este „confruntarea" cu cea mai mare încărcătură morală, având în vedere complexitatea valorilor implicate, statutul medicului în societatea respectivă şi implicarea pacientului în procesul decizional. Toate acestea pot fi sursa unor multiple controverse, dileme, interogaţii. Pacientul este un membru al societăţii, un individ care într-un anumit moment al vieţii a cunoscut o dereglare a stării de sănătate, fapt care îi motivează întâlnirea cu medicul. Oricare ar fi starea clinică, gravitatea bolii, competenţa mentală, pacientul este o persoană care trebuie tratată cu respect, onestitate, profesionalism, loialitate. Este foarte greu de efectuat o listă exhaustivă a acestor valori sau de facut o ierarhie a lor, dar noi vom evidenţia şi discuta câteva dintre cele mai importante valori care privesc această relaţie, concentrându-ne în special asupra demnităţii, încrederii şi respectului.

Respectul

Respectul persoanei este valorea de bază a relaţiei medic – pacient şi prima condiţie a reuşitei terapeutice. Doar *persoanele* pot respecta sau manifesta lipsă de respect. Dacă în prezent unele animale superioare prezintă şi ele o anumită capacitate de a raţiona, respectul este specific fiinţei umane, de aceea, indiferent de multitudinea de virtuţi pe care omul le poate dobândi pe parcursul vieţii, nici una nu depăşeşte „respectul persoanei" şi nici una nu valorează nimic înafara acesteia. Noţiunea de respect pentru persoane semnifică o atitudine pe care oricine o merită, în virtutea faptului că este persoană, indiferent de poziţia socială, caracteristicile individuale sau meritul moral. Toate persoanele au un drept fundamental moral la respect egal doar pentru că sunt persoane. Atenţie însă: a le trata egal, nu înseamnă a le trata la fel. Ar însemna să ignori *diferenţele* dintre persoane. Acest ultim sens cere să-i abordezi pe fiecare cu o *imparţialitate individualizată*, şi exclusiv în baza aspectelor sau situaţiilor relevante pentru fiecare individ. Pentru a simplifca lucrurile, respectul a fost explicat ca o formă de „constrângere" negativă: abţinerea de a privi persoanele (în cazul nostru pacienţii) într-un anumit mod (ex: nu trebuie să le tratăm ca şi când ar fi inutile sau ar avea vreo valoare doar atunci când îşi exprimă utilitatea socială, sau ca şi cum ar fi simple obiecte, specimene, deşeuri); pacientul nu trebuie umilit în nici un mod, nu trebuie tratată ca un „rebut" în nicio situaţie. Medicul trebuie să respecte pacientul ca persoană indiferent de vârstă, gradul de educaţie, originea socială sau etnică etc. Orice formă de discriminarea a unui pacient denotă o situaţie de lipsă a respectului. O consultaţie în grabă, indisponibilitatea medicului de a asculta pacientul sau ignorarea îngrijorărilor sale, este percepută ca lipsă de respect. Alte aspecte mai subtile, care privesc expunerea corporală a pacientului sunt şi ele parte a acestui respec: de exemplu, respectarea intimităţii persoanei. Chiar dacă medicul este obişnuit cu anatomia sau nuditatea corpului uman, pentru pacient această experienţă poate fi una nouă sau poate fi una care creează stres şi discomfort. O adresare precum „Nu eşti primul pacient dezbracat pe care l-am vazut!" chiar dacă este bine intenţionată, este jignitoare, încălcând individualitatea persoanei în cauză.

Atât timp cât pacientul nu reprezintă un constituent izolat, ci o parte integrantă a unui context social, cultural etc, acest concept include mult mai mult decât respectul autonomiei personale (capacitatea de autodeterminare şi autoguvernare) sau a integrităţii corporale. El semnifică în egală măsură şi respectul *familiei* si al *comunităţii* individului. Lipsa de respect în

relaţiile clinice, exprimată fie prin ignorarea opiniilor pacientului/familiei, fie prin însăşi folosirea incorectă a numelui sau neprotejarea intimităţii în timpul examenului clinic, este frecvent punctul de declanşare a proceselor de malpraxis. Aceste exemple nu reprezintă propriu-zis un afront adus autonomiei, ci mai curând ar sugera că pacientului nu i se acordă toată atenţia şi stima care sunt normal incluse în relaţia terapeutică.

Dacă atunci când comentăm valorile relaţiei medic pacient le percepem ca nişte atribute ce direcţionează vectorul relaţiei de la medic la pacient, caracterizând de obicei dorinţele pacientului, respectul se aplică deopotrivă şi medicului. Şi aici nu ne referim la a respecta medicul ca persoană (deşi şi aceasta este un imperativ intr-o societate morală), ci la *dreptul la conştiinţă* al medicului, care protejează conştiinţa morală profesională. Exercitarea dreptului la conştiinţă se limitează la tipul unei activităţi, fără alte specificităţi (nu se evaluează efectul său benefic). De exemplu, neacordarea sau înlăturarea sau limitarea măsurilor excepţionale de salvare/menţinere a vieţii ar putea fi acceptabilă moral când conştiinţa medicului nu permite această acţiune, percepută drept un atac la demnitatea umană, o încercare imorală de prelungire sau forţare a vieţii peste limitele naturii umane. Nu ar fi însă permisibil neacordarea unor astfel de măsuri în baza faptului că pacientul este de pildă sever retardat mental, iar utilitatea prelungirii vieţii ar fi îndoielnică.

În concluzie, a respecta o altă persoană înseamnă a preţui exprimarea şi exercitarea celor mai profunde convingeri personale. Respectul societăţii faţă de conştiinţa individului începe de la acceptarea sau toleranţa religioasă şi până la cele mai minore preferinţe particulare..

Integritatea

Strâns legat de respectul persoanei şi esenţial în relaţia medic-pacient este *principiul integrităţii*, care se referă la inviolabilitatea şi inatacabilitatea individului, atât din punct de vedere fizic cât şi moral. Covey o explică într-un mod foarte simplu, dar extrem de elocvent: a fi integru înseamnă a-i trata pe fiecare după acelaşi set de principii. În viziunea lui Beauchamp şi Childress, înseamnă fidelitate faţă de anumite norme morale. Pe măsură ce o faci, oamenii vor începe să aibă încredere în tine. Condiţiile subsidiare ei sunt onestitatea, transparenţa, verticalitatea. Integritatea este fundamentul încrederii, esenţială în orice tip de relaţie, pentru dezvoltarea personală şi interpersonală. Integritatea morală poate fi pierdută sau alterată în diferite moduri; ipocrizia, minciuna, rea-credinţa, (auto)decepţia etc. sunt defecte care împiedică transpunerea convingerilor morale în acţiuni.

Problemele invocate de afectarea integrităţii morale derivă uneori nu dintr-un conflict moral evident, ci din faptul că o persoană este forţată să-şi abandoneze scopurile şi idealurile sale pentru a le împlini pe ale altora. De exemplu, diverşi practicieni cu convingeri religioase puternice asupra sanctităţii vieţii vor simţi evident o apăsare morală când vor participa la decizia de întrerupere a vieţii. Pentru aceştia, îndepărtarea de pe ventilaţie asistată sau nutriţie parenterală, le-ar viola integritatea morală proprie. Ei vor fi nevoiţi fie să intre într-un fel de compromis medico-moral sau să se retragă din îngrijirile pacientului respectiv. Dar compromisul este prin definiţie ceea ce o persoană integră nu va face niciodată.

Încrederea

Încrederea este o altă valenţă extrem de importantă în cadrul oricărei relaţii. Încrederea este rezultanta unui comportament onest şi cooperant în mod susţinut, bazat pe norme

împărtăşite reciproc între doi membri ai unei comunităţi. Această definiţie însă lasă deoparte vulnerabilitatea şi asimetria de putere tipice în relaţia medic-pacient, care pun pacientul într-o poziţie de inferioritate.

Încrederea, în conjunctura medicală, caracterizează în mod special acţiunea şi atitudinea *pacienţilor* (încrederea pacienţilor în medici). Disponilibilitatea pacienţilor de a conferi încredere poate fi explicată parţial în măsura în care simt că atât ei înşişi cât şi valorile în care cred sunt luate în consideraţie şi preţuite de către medici. De cele mai multe ori magnitudinea încrederii este proporţională cu competenţa profesională, abilităţile tehnice şi capacitatea de reprezentare a intereselor pacienţilor. Printre cauzele care contribuie la erodarea încrederii sunt: alterarea relaţiilor medic-pacient, creşterea numărului de supraspecializări medicale şi extinderea largă a unui sistem impersonal şi birocratic de administrare a profesiei medicale.

La fel ca şi în cazul *respectului*, şi încrederii i se poate atribui o conotaţie bilaterală, în sensul în care şi furnizorul de servicii medicale (medic, asistentă sau terapist) trebuie să aibă încredere în pacient. La un nivel minimal de exemplu, un chirurg depinde de pacient pentru a obţine de la acesta toate informaţiile personale relevante pentru caz, spre a minimiza riscul unor evenimente neaşteptate în timpul operaţiei.

De asemeni, încrederea în membrii familiei are o importanţă la fel de mare ca şi încrederea dintre medic şi pacient. Pentru medic, competenţa membrilor familiei de a continua în diferite forme îngrijirile de sănătate sau de a lua decizii de ordin tehnic este la fel de importantă. Încrederea în membrii familiei ar fi garantată nu numai de abilitatea lor de a decide în interesul stării de sănătate, dar şi în capacitatea lor de a asigura un suport psihologic constant (indispensabil reuşitei terapeutice).

Compasiunea

Sentimentele şi emoţiile asociate confruntării cu suferinţa pacientului sunt inevitabil intricate cu gândirea medicală, constituind determinante ale deciziei terapeutice. Ce fel de medic îşi poate ascunde sau bloca emoţiile? Doar unul pe care majoritatea dintre noi ar prefera să-l evite. Compasiunea medicului reprezintă aşadar trăsătura cea mai apreciată şi dorită de pacienţi. Ea presupune un act de empatie cu suferinţa pacientului. Ea poate fi o bază a comunicării, pentru că un medic care arată compasiune, înseamnă că „înţelege" pacientul. Dacă pacientul se simte înţeles, el va putea investi mai multă încredere în medic şi va putea comunica mai bine. Compasiunea nu înseamnă milă. În unele situaţii, mila poate fi înjositoare, iar pacientul se poate simţi jignit. Gradul de compasiune arătat, şi felul în care această compasiune este arătată nu are o reţetă unică, el va trebui mereu adaptat situaţiei şi psihologiei pacientului.

În prezent performanţa crescută a tehnologiilor medicale creează speranţă chiar şi acolo unde nu mai există speranţă. Ne întrebăm firesc în această situaţie – oare compasiunea va fi lăsată deoparte, în favoarea promisiunilor virtuale de longevitate, perfecţiune fizică şi învingerea oricărei boli? Un sistem medical liberal, care contractă la maxim confruntarea medic-pacient compromite noţiunile de compasiune şi empatie din relaţia cu pacientul.

Confidenţialitatea

Confidenţialitatea îşi are rădăcinile în tradiţia umană de împărtăşire şi păstrare a unui secret. Dorinţa de ţinere a unui secret este prima manifestare a identităţii unui copil şi o practică socială complexă şi frecventă a adulţilor. Preferinţa de a dezvălui un secret provine din nevoia de

a stabili sau întări o relaţie cu ceilalţi, relatarea presupunând o încredere implicită şi o promisiune explicită de respectare. Oamenii obţin cunoştinţe, îşi formează opinii şi îi apreciază pe alţii tocmai în baza unui schimb informaţional. Astfel, cu cât restricţionăm ceea ce alţii ştiu despre noi, cu atât vom fi mai capabili să controlăm, chiar să dirijăm imaginea pe care o au despre noi.

În domeniul medical, confidenţialitatea a fost articulată încă din Jurământul lui Hippocrate: „*Orice voi vedea sau auzi în timpul activităţii profesionale sau înafara ei în legătură cu viaţa oamenilor, lucruri care nu trebuie discutate înafară, nu le voi divulga, acceptând că toate acestea trebuie ţinute secret!".* În România există un articol integral din legea drepturilor pacientului referitor la acest aspect: „*Toate informaţiile privind starea pacientului, rezultatele investigaţiilor, diagnosticul, prognosticul, tratamentul, datele personale sunt confidenţiale chiar şi după decesul acestuia"* .

Mark Siegler apreciază confidenţialitatea drept un „concept decrepit", fiind compromisă sistematic în rutina îngrijirilor medicale. Deşi respectul confidenţialităţii şi al autonomiei în prezent constituie baza relaţiei medic - pacient, frecvent acestea sunt neglijate. Dacă pacientul ştie că informaţiile pe care le oferă medicului nu vor fi divulgate, el va avea curajul de a se exprima, de a povesti, şi în acest fel medicul îl va putea trata corect. Practica medicală vine în contact cu zone ale corpului, sau cu practici umane care sunt uneori fie considerate tabu, fie cad sub incidenţa judecăţilor morale. De exemplu, o boală cu transmitere sexuală este ceva ce atrage implicit un grad ridicat de disconfort, deoarece ar putea presupune activităţi sexuale promiscue. Un diagnostic de cancer poate afecta familia unui pacient, relaţiile sale la locul de muncă etc., aşa că decizia de a difuza aceste informaţii trebuie să rămână de domeniul privat, acolo unde autonomia pacientului are un rol foarte puternic. Un avort poate fi judecat drept imoral de către prieteni, membrii ai comunităţii etc.

Există un interes cert pentru ca reprezentanţii comunităţii medicale să păstreze confidenţialitatea pacienţilor, aceştia fiind astfel încurajaţi să împărtăşească toate informaţiile importante pentru ca medicul să facă o evaluare cât mai obiectivă a situaţiei clinice. Pe de altă parte dacă situaţia în care menţinerea confidenţialităţii este depăşită de interesul public de prevenţie a unei crime etc, se justifică dezvăluirea informaţiilor fără consimţământ. Aşadar confidenţialitatea nu este absolută. Dreptul la confidenţialitate este contrabalansat de beneficiul pentru comunitate. De exemplu în cazul bolii SIDA, comunicarea stării de purtător HIV este reglementată individual de fiecare ţară în parte, dar un consens din ce în ce mai larg se dezvoltă în prezent cu privire la comunicarea riscului de infecţie HIV la partenerii unui pacient infectat care refuză să facă el însuşi acest lucru.

O altă ipostază clinică relevantă care e legată de confidenţialitate este aceea în care se pune în discuţie (ne)dezvăluirea unei informaţii la o a treia parte implicată în procesul decizional. Medicii pot întâmpina conflicte de ordin moral când decizia lor trebuie să se împartă între obligaţia de a spune adevărul şi cea de a menţine confidenţialitatea (de ex - descoperirea non-paternităţii în cadrul unui sfat genetic).

În concluzie am pledat până acum pentru faptul că în medicină confidenţialitatea rămâne un principiu de bază dar care trebuie individualizat de la ca la caz. Dacă ar fi să onorăm obligaţia de respect a autonomiei, instituţia medicală prin reprezentanţii ei ar trebui să instruiască pacienţii şi în „teoria şi practica confidenţialităţii", incluzând şi limitele ei.

Consimţământul informat

Din punct de vedere juridic, consimţământul este un acord de voinţă expres sau tacit dat de o persoană cu discernământ. Consimțâmântul reprezintă expresia unei *alegeri autonome*: autorizarea individului pentru o intervenţie medicală sau pentru participarea sa la o cercetare. Orice atingere a pacientului (exceptând urgenţa) este ilegală dacă este realizată fără consimţământ, reprezentând o neglijenţă în realizarea actului medical.

Baza morală a ideii de consimţământ informat o consitituie principiul respectării autonomiei pacientului. Deşi există cazuri când pentru a spori succesul actului medical ar fi în interesul pacientului să nu fie informat, acest fapt este clasificat azi oarecum negativ sub numele de paternalism, şi este opusul respectării autonomiei pacientului. Dacă pacientul poate decide informat asupra opţiunilor sale de tratament, el va avea şi o parte din responsabilitatea actului medical. Pe această bază morală a consimţământului informat se construieşte mai departe un principiu juridic: ideea de drepturi ale pacientului. Dreptul la inviolabilitatea persoanei: medicului nu-i este permis să atingă sau să trateze un pacient fără consimţământul acestuia. Acest act are cumva un dublu rol, anume acela de a proteja legal şi medicul şi pacientul. Sursele istorice care au determinat apariţia consimţământului informat sunt constituite de diferite forme de abuz, mai ales legate de cercetarea medicală, sterilizare sau tratamente experimentale în care voinţa, dorinţele sau datoria de a informa pacientul asupra consecinţelor unui act medical au fost încălcate.

În esenţă, consimțământul are două component mari: una informațională și alta de consimțire. Componenta informaţională se referă la relatarea informaţiilor şi la înţelegerea a ceea ce s-a comunicat. Componenta de consimţire este data de decizia voluntară şi acceptarea procedurală. Combinând viziunea medicală, legală, filozofică sau psihologică se pot recunoaşte cinci segmente ale consimţământului: (1) competenţă mentală (discernământ), (2) informare, (3) înţelegere, (4) caracterul voluntar, (5) consimţire.

În prezent marea majoritate a proceselor de malpraxis implică şi o plângere legată de consimţământul informat (sau mai exact acordarea unui *consimţământ neinformat sau insuficient informat*). Se pune însă şi întrebarea: „în afară de diagnosticul bolii ce ar trebui să mai dezvăluie un medic pacientului său?”. De exemplu, pentru unii pacienţi ar fi critic să ştie cât de mult mai au de trăit: nu descrierea detaliată a bolii, nici cauza sau modul de producere şi transmitere ar avea semnificaţie în viziunea lor, ci poate o simplă precizare legată de speranţa de viaţă. Din păcate nu trăim ca şi când am muri mâine şi uneori doar iminenţa unui accident letal face ordine în viaţă, în afaceri, în relaţiile cu familia şi societatea. Fără a atribui excesiv circumstanţe atenuante medicilor putem spune că neglijarea menţionării aspectelor dorite provine tocmai din dorinţa de protejare a pacientului şi nu din refuzul de a răspunde doleanţelor lui.

- Discrepanţa însă între aprecierile medicului asupra cantităţii şi calităţii informaţiei produse şi aşteptările pacienţilor apăsaţi de nesiguranţă poate fi înţeleasă dacă se acceptă că oamenii au valori diferite şi principii de viaţă distincte. Fiecare privim aceeaşi problemă din unghiuri diferite, o înţelegem diferit și este greu să ne substituim unui anumit caz chiar dacă experienţa ne-a aşezat în aceeaşi situaţie clinică de nenumărate ori. Pentru unii pacienți poate fi mai importantă dezvăluirea unor date statistice legate de speranţa de viaţă postoperatorie decât descrierea în sine a procedurii chirurgicale. Consimțâmântul informat este un proces, în care intenţia şi responsabilitatea medicului trebuie să fie orientate spre a face bine, spre prelungirea

vieţii dar şi spre asigurarea unei calităţi corespunzătoare, iar pentru împlinirea aşteptărilor pacienţilor este nevoie de comunicare deschisă, timp, compasiune şi înţelegere.

- Diverse sisteme legale acceptă abordări diferite în comunicarea informaţiilor. În Marea Britanie se preferă *„standardul profesionistului”* în timp ce în SUA şi Australia s-a adoptat *„standardul pacientului”*. În baza standardului pacientului calitatea informaţiei va fi judecată din punctul de vedere al unui pacient prudent, iar în standardul profesionistului, din punctul de vedere al unui medic prudent. Standardul profesionistului impune divulgarea informaţiei pe care un „doctor rezonabil” o consideră relevantă sau folositoare. În acest fel se respectă „dreptul terapeutic” al medicului de a (nu) releva aspectele pe care le apreciază drept stresante sau confuzionale pentru pacient. Problema unei astfel de abordări este că plasează balanţa de putere de partea reprezentanţilor sistemului medical care vor decide care informaţii merită a fi prezentate şi care trebuie evitate. Este tot o atitudine paternalistă menită să protejeze pacientul de suferinţă, şi care îi limitează autonomia, bazându-se pe presupunerea că medicul ştie mai bine decât pacientul care este interesul maxim al acestuia din urmă. De aceea s-a născut „standardul pacientului” care se justifică în baza faptului că oamenii pot lua decizii motivate de valori care depăşesc sfera sănătăţii şi a bolii. Adesea o decizie derivă din relaţia noastră socială cu cei din jur, din responsabilitatea profesională sau chiar din preferinţele şi experienţele individuale. De exemplu adepţii „martorilor lui Jehova” vor lua hotărâri în virtutea răspunderii în faţa cultului lor religios şi nu obligator ca rezultat a stării clinice. Este evident că medicii oricât de experimentaţi ar fi, vor avea o înţelegere limitată a individualităţii acestor pacienţi.

- Combinând cele două standarde, recomandarea general admisă este ca pacientului să i se prezinte un set de informaţii care să includă:

(1) aspecte pe care pacientul le consideră importante pentru decizia de acceptare sau refuz a unei intervenţii,

(2) informaţii pe care medicul le consideră importante,

(3) scopul, natura şi limitele consimţământului ca formă de autorizare legală

(4) recomandări profesioniste.

- *Informaţia relevantă* este acea informaţie pe care *medicul* o consideră a fi semnificativă pentru o *persoană rezonabilă* aflată în poziţia pacientului, în momentul acceptării sau refuzului unei anumite proceduri.

Ce se întâmplă când deciziile medicale implică persoane vulnerabile, cum ar fi minorii? Deşi tradiţional medicii şi părinţii iau majoritatea deciziilor în numele copiilor, dezvoltarea autonomiei copilului influenţează marcant hotărârea terapeutică. Aceasta reprezintă o provocare pentru medici care trebuie să lucreze cu familia copilului şi cu alte persoane din echipă, pentru a determina care este rolul şi poziţia copilului în procesul decizional. O abordare orientată pe familie respectă natura complexă a relaţiei părinte – copil: pe de o parte dependenţa şi vulnerabilitatea copilului, pe de altă parte dezvoltarea şi stimularea capacităţii copilului de a lua hotărâri competente.

Refuzul tratamentului oncologic de către minori

Samanta este o fetiţă în vârstă de 11 ani, isteaţă şi cuminte, tratată pentru osteosarcom la mâna stângă. Braţul stâng a fost amputat, după care a urmat o secvenţă de chimioterapie. Timp de 18 luni tumora a fost în remisiune, iar fetiţa şi-a continuat şcoala cu succes.. Ultimele analize însă atesta recurenţa cancerului şi metastazarea în plămâni. Familia este devastată de

aceste veşti dar nu renunţă la speranţă. Totuşi, chiar şi cu tratament agresiv, şansele de vindecare sunt sub 20%.

Samanta refuză cu fermitate tratamentul, pe care şi până în prezent l-a acceptat cu mare greutate. Nu are încredere în echipa medicală, pe care este supărată, la fel ca şi pe părinţii ei. „Deja m-aţi făcut să renunţ la Snowy şi la braţul meu, ce doriţi mai mult?" – a afirmat în repetate rânduri. La cererea medicului, un psiholog şi un psihiatru au făcut o evaluare a capacităţii de consimţământ, şi au conchis că Samanta nu poate lua decizii legate de tratament. Înţelegerea sa asupra morţii este incompletă, iar nivelul anxietăţii foarte ridicat. Asistentele sunt şi ele ezitante cu privire la impunerea tratamentului. Lupta Samantei din trecut şi forţarea ei pentru primirea perfuziei le-a marcat semnificativ.

- Pentru Samanta întreruperea tratamentului agresiv ar avea un efect serios asupra calităţii vieţii sale. Şansele de remisiune sunt mici, astfel încât decizia de terminare terapeutică îi va produce foarte probabil moartea. Având în vedere că decesul este o vătămare ireversibilă şi că hotărârile cu consecinţe serioase cer un nivel înalt de competenţă decizională, discernământul ar trebui să fie foarte ridicate. Dar Samanta nu prezintă discernământ legal. Totuşi ea a fost inclusă în conversaţiile legate de opţiunile terapeutice şi s-au analizat motivele sale de refuz. Membrii echipei medicale au făcut eforturi de restabilire a încrederii, asigurând copilul şi familia că nu o abandonează ci îşi direcţionează eforturile asupra confortului fizic, spiritual şi necesităţilor psihologice. Şi ei la fel ca şi părinţii Samantei au fost de acord că refuzul tratamentului nu este iraţional; o decizie luată de un pacient adult în astfel de circumstanţe ar fi poate respectată. Discuţiile au abordat speranţele şi temerile Samantei şi ale părinţilor, înţelegerea lor asupra posibilităţii de vindecare, interpretarea datelor statistice oferite de medic, rolul fetiţei în decizia finală şi chiar accesul ei la informaţii. În final s-a hotărât întreruperea tratamentului chimioterapic iar scopul tratamentului a fost translat de la vindecare la îngrijire. În cele din urmă Samanta s-a întors acasă, beneficiind şi de sprijinul unui program de îngrijire paliativă comunitară şi permiţându-şi să îşi ia o nouă pisicuţă. A murit în pace.

Din punct de vedere al caracterului autonomiei, în practica medicală de rutină se impune diferenţierea (iniţial semantică) între consimţământ informat şi acord (în engleză „consent" vs „assent"). Strict semantic, *consimţământul* este rezultatul actului de a consimţi, adică a aproba, a accepta, a vrea, în timp ce *acordul* reprezintă doar un asentiment, o învoială. În prezent, deşi într-o alegere terapeutică laborioasă au loc ample discuţii, majoritatea deciziilor implică de fapt mai mult acordul decât un consimţământ real.

Acordul este un concept distinct folosit în principal în pediatrie. Standardul moral în îngrijirile pediatrice este ca minorii să îşi exprime acordul, deci nu un consimţământ valid, dacă vârsta şi maturitatea intelectuală le permite (să înţeleagă natura bolii şi scopul tratamentului). Deşi copiii nu au nici libertatea (legală), nici capacitatea totală de înţelegere, nici o personalitate suficient de dezvoltate pentru a asigura o capacitate de raţionament autentică, ei îşi pot exprima părerea cu privire la o anumită decizie care le afectează starea de bine, sănătatea, viaţa.

În practica medicală curentă, mulţi clinicieni consideră acest standard al „acordului" suficient pentru a înlocui un consimţământ informat autonom. De cele mai multe ori se consideră că dacă un pacient şi-a exprimat „disponibilitatea" de a accepta o propunere terapeutică, aceasta coincide cu o alegere autonomă. Nimic mai fals. Consimţământul autonom implică o evaluare

bogată a informaţiei, a diverselor opţiuni şi a potenţialelor consecinţe, în concordanţă sau nu cu planurile de viaţă/ viziunile asupra vieţii şi cu preferinţele pacientului.

Dacă un pacient *adult* este incompetent mental, jocul de roluri este preluat în totalitate de medic şi familie/tutore legal, situaţie care evident împiedică accesul pacienţilor la informaţiile necesare exercitării autonomiei. Deşi disputată vehement, o poziţie de acest gen este cert contrabalansată de principiul beneficiului. Chiar şi cei care apăra valoarea autonomiei în etica medicală consideră justificată translarea deciziei pe umerii familiei, dacă pacienţii nu pot fi consideraţi autonomi pentru cazuri specifice. Probabil că o hotărâre bazată pe o dorinţă exprimată ferm anterior ar fi mai acceptabilă etic. Uneori însă considerentele şi alegerile se schimbă în timp. Şi poate cea mai bună explicaţie a faptului că nici un consimţământ nu poate fi pe deplin informat este însăşi evidenţa că nu întotdeauna ştim ce vrem, şi din păcate un eveniment nefericit din viaţa este uneori prima ocazie de a ne confrunta cu noi înşine.

În concluzie, cea mai mare deficienţă umană este lipsa deţinerii sincere a unor convingeri morale fundamentale şi/sau incapacitatea de a acţiona în virtutea opiniilor morale proprii. Deși în acest capitol am pledat direct și indirect pentu respectul autonomiei persoanei, o societate eminamente liberală care tinde să privească persoana în mod izolat, fără nici o obligaţie faţă de cei din jur, alta decât respectul drepturilor omului. O societate care respectă doar autonomia, nu este „completă” moral. O societate etic adecvată recunoaşte obligaţia morală de a-i ajuta pe alţii, membrii ei posedând virtuţi de compasiune, grijă, empatie, chiar asumându-şi un angajament de menţinere a instituţiilor şi practicilor sociale care stabilesc şi promovează aceste virtuţi. Chiar daca medicul nu reprezintă întotdeauna un panaceu, *moralitatea* este forţa interioară care va mişca munţii şi va alina suferinţa. De aceea „îmi va dispare puterea când va dispare moralitatea din mine” (Goethe).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Beauchamp TL, Childres JF., Cases în biomedical ethics” în *Principles of biomedical ethics,* Oxford University Press, 418-419, 2002
2. Beauchamp TL., Childress JF., Moral character, în *Principles of biomedical ethics*, 26-56, Oxford University Press, 2001
3. Cruess RL., Cruess SR., Professional Trust, *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior and Society,* 2014
4. Dwyer D, Liu H, Rizzo JA., Does patient trust promote better care? *Applied Economics,* 2012, 44 (18)
5. Eileen Morrison (2006). *Ethics in health administration: a practical approach for decision makers*. Sudbury. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.
6. Erich H. Loewy, Roberta Springer Loewy (2005). *Textbook of Healthcare Ethics*. 2nd Edition. Springer Science + Business Media, Inc.
7. Foellmi M, Rosenfeld B., Tarasoff and the Duty to Warn, *The Encyclopedia of Clinical Psychology,*2014
8. Gavrilovici C., Astărăstoae V., Relația medic – pacient în *Introducere în Bioetică,* Cristina Gavrilovici, Ed Junimea, 2007, 37-77

9. Hawley, K. Trust and distrust between patient and doctor. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2015, 21: 798–Hillen MA., Onderwater AT, Van Zwieten MCB, De Haes HCJM, Smets EMA., Disentangling cancer patients' trust in their oncologist: a qualitative study, *Psycho-Oncology* (2012), 21: 392 – 399
10. Institute of Medicine. *The Future of the Public's Health in the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press. 2003.
11. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCOHA) (1998). *Ethical Issues and Patient Rights: Across the Continuum of Care*. Joint Commission.Oakbrook Terrace
12. Kornhauser, Lewis A., "Doing Without the Concept of Law" (2015). *New York University Public Law and Legal Theory Working Papers.* Paper 527
13. Kumar NK., Informed consent: Past and present, *Perspect Clin Res*. 2013 Jan-Mar; 4(1): 21–25.
14. Loriol, M. *Séminaire de sociologie de la santé*, Paris I / laboratoire Georges Friedmann-CNRS, 2009.
15. O.C. Ferrell, John Fraedrich, Linda Ferrell (2012). *Business Ethics Ethical Decision Making & Cases*. South-Western Publishing, SUA.
16.Potter R., *Bioethics: bridge to the future*, 1, 1971.
17. Roberts, M. J., Reich, M. R Ethical analysis in public health. *The Lancet*. Volume 359. Issue 9311, 2002. pp. 1055-1059.
18. Rushton CH, Principled Moral Outrage, An Antidote to Moral Distress? *AACN Advanced Critical Care* 24: 1, 82–89, 2013
19. Siegler M., „Confidentiality in medicine - a decrepit concept", *New England Journal of Medicine*, 307, 1518-21, 1982
19. Wilson P., Kendall, S. Brooks, F. The Expert Patients Programme: a paradox of patient empowerment and medical dominance, *Health and Social Care in the Community*, Vol 15 (5), 2007, pp: 426–438.

Capitolul XVI

INTERVALE DE REFERINȚĂ PENTRU TESTELE DE LABORATOR

Dr. Flavian Naclad
Dr. Marius Iordache

ANALIZELE DE LABORATOR ÎN PEDIATRIE

„Valorile normale" sunt dificil de stabilit cu precizie la pacienții pediatrici. Diferențele date de sexul, vârsta, aspectul variabil al dezvoltării fiziologice și influențele exogene ale fiecărui copil sunt lucruri de luat în considerare atunci când se definesc intervalele de referință. Valorile cel mai frecvent utilizate sunt obținute prin folosirea valorii medie a populației de referință ± 2 deviații standard. Acest lucru este acceptabil în condițiile în care distribuția rezultatelor populației testate are aspect gaussian. De exemplu, natremia serică (care este strict controlată prin diverse procese fiziologice) are o distribuție cu aspect gaussian – prin aplicarea ± 2DS vom obține valori similare cu cele observate la 95% dintre copii. Cu toate acestea, alte elemente analizate nu au o astfel de distribuție. Nivelul creatin-kinazei serice, care este expus influențelor diverse și nu este controlat în mod direct, nu demonstrează o distribuție gaussiană, lucru ce determină o lipsă de corelare între valorile observate direct și cele obținute prin valoarea mediei ± 2DS. În aceste cazuri, se practică folosirea unui interval de referință care se încadrează între percentilele 2.5-97.5.

Stabilirea unor intervale de referință comune rămâne în continuare un obiectiv greu de atins. Deși unele rezultate sunt similare în ceea ce privește laboratoarele și metodele folosite, nu toate nu fac parte din această categorie. Din acest motiv se impune o interpretare atentă a rezultatelor pacienților, alături de o cunoaștere solidă a informațiilor despre testare (timp, metodă, variabile). Metode mai avansate, cu sensibilitate și specificitate crescute sunt în continuă dezvoltare. Acestea vor fi esențiale în standardizarea testelor și ajungerea la un consens în ceea ce privește intervalele de referință.

Deși conceptul intervalelor de referință și a utilității acestora este ușor de înțeles, procesul stabilirii unor intervale clare și de încredere este deosebit de complex. Fiecare laborator clinic este responsabil pentru asigurarea valabilității intervalelor de referință incluse în rezultatele emise. Organizațiile de acreditare și licențiere, împreună cu autoritățile statului cer ca laboratoarele să stabilească sau să verifice intervalele de referință pentru toate testele cantitative oferite. Acest proces trebuie să se desfășoare într-o manieră științifică și sistematică, folosindu-se protocoale bine definite, cu documentație adecvată, în concordanță cu ghidurile internaționale. Un singur studiu efectuat *de novo* pentru un interval de referință prin metode clasice necesită cel

puțin 120 de membri ai populației de referință presupus sănătoasă pentru a obține un rezultat statistic valabil. În concluzie se poate aprecia faptul că fiecare element analizat angajează costuri importante în ceea ce privește timpul și resursele pentru studierea sa. Deși adoptarea intervalelor de referință determinate la alt laborator (sau emise de producătorul testului) pare o abordare mai simplă care ar simplifica lucrurile și ar scădea costurile, tot nu se poate realiza fără o validare adecvată. Această validare a unui interval de referință determinat extern este necesar pentru gravitatea consecinței eliberării unui rezultat greșit. Motivul diferenței dintre intervalele de referință de la un laborator la altul (deși analiza a fost efectuată corect) poate fi datorită :

1) Diferențelor dintre populația de referință a laboratoarelor
2) Diferențelor dintre metodele analitice folosite între laboratoare

Analizele pot fi influențate de variațiile etnice, factori geografici (climă, diferite perioade ale anului), preferințe alimentare și factori legați de stilul de viață (de exemplu exerciții fizice). În plus, măsurătorile efectuate prin diferite metode analitice pot să nu aibă același rezultat datorită unui număr de factori care includ: diferențele date de principiile de măsurare, calibrare, compoziția reactivului, mediul de măsurare și variațiile între loturi.

Copiii pacienți nu trebuie priviți ca niște adulți mai mici în contextul practicii medicale. Diferențele dintre dimensiunile corporale, maturitatea organelor, (vitezele de) creștere și dezvoltare, răspunsul imun și hormonal, nutriție și metabolism se regăsesc în multitudinea de factori care influențează nivelele de referință la populația pediatrică. În concluzie, aplicarea intervalelor valabile la adulți nu este frecvent valabilă în cadrul pediatric. De asemenea, există boli la care copiii sunt susceptibili sau mai susceptibili decât adulții, alături de afecțiuni genetice care sunt diagnosticate antenatal sau în timpul copilăriei. Pentru aceste afecțiuni, pot exista markeri unici sau noi pentru care nu există altă alternativă decât efectuarea unui studiu pentru intervalul de referință într-o populație de referință pediatrică. Există intervale de referință separate pentru fiecare grup de vârstă și/sau sex, ca și pentru nou-născuți și copiii prematuri. Necesitatea adaptării rezultatelor pentru aceste grupe de vârstă este prezentă la testările din toate domeniile medicale, inclusiv endocrinologie, biochimie serică, coagulare și hematologie. Este cunoscut faptul că hormonii sexuali, cei de creștere și fosfataza variază odată cu nivelul de creștere și dezvoltare. Hormonii sexuali sunt, de exemplu, în cantitate substanțial mai redusă în copilărie în comparație cu adolescenții sau adulții. Testele serologice sunt influențate de pasajul transplacentar al IgG materne și prin răspunsul sugarilor și copiilor la vaccinare. Testele de coagulare au fost optimizate inițial pentru monitorizarea anticoagulării și nu pentru diagnosticarea și evaluarea bolilor genetice ale copilăriei cum ar fi hemofilia.

În concluzie, elaborarea și interpretarea rezultatelor de laborator este extrem de importantă. Erori ale interpretării pot expune copiii la prelevări repetate care nu sunt necesare, risc de infecție durere, anxietate, durată crescută de ședere în spital și întârzierea diagnosticării și tratamentului corect.

În continuare sunt reprezentate câteva tabele cu valorile de referință aflate în uz curent pentru cele mai frecvent folosite teste de laborator din practică.

Tabel 16.1. Valori de referință pentru hemoleucogramă			
Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă / Sex	Interval de referință
Hematocrit	Sânge integral / EDTA	0-30 zile	44 – 70 %
		1-24 luni	32 – 42 %
		2-9 ani	33 – 43 %
		10-17 ani M	36 – 47 %
		10-17 ani F	35 – 45 %
		18-99 ani M	42 – 52 %
		18-99 ani F	37 – 47 %
Hemoglobina	Sânge integral / EDTA	0-30 zile	15 – 24 g/dl
		1-24 luni	10,5 – 14 g/dl
		2-9 ani	11,5 – 14,5 g/dl
		10-17 ani M	12,5 – 16 g/dl
		10-17 ani F	12 – 15 g/dl
		18-99 ani M	13,5 – 18 g/dl
		18-99 ani F	12,5 – 16 g/dl
Trombocite (PLT – Platelets)	Sânge integral / EDTA	Nou născut (< 1 săpt.)	84 – 478 x 10^3/mm^3
		Adult	150 – 400 x 10^3/mm^3
Reticulocite	Sânge capilar	1 zi	0,4 – 6,0 %
		7 zile	<0,1 – 1,3 %
		1 – 4 săpt.	<1 – 1,2 %
		5 – 6 săpt.	0,1 – 2,4 %
		7 – 8 săpt.	0,1 – 2,9 %
		9 – 10 săpt.	<0,1 – 2,6 %
		11 – 12 săpt.	0,1 – 1,3 %
	Sânge integral / EDTA, Heparină, Oxalat	> 3 luni	0,5-1% din eritrocite
Indicii eritrocitari			
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM) sau Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	Sânge integral / EDTA	0-30 zile	33 – 39 pg
		1-24 luni	24 – 30 pg
		2-9 ani	25 – 31 pg
		10-17 ani M	26 – 32 pg
		10-17 ani F	26 – 32 pg
		18-99 ani M	27 – 31 pg
		18-99 ani F	27 – 31 pg
Concentrația hemoglobinei eritrocitare medie (CHEM) sau Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	32 – 36 % 32 – 36 g Hb/dl
Volum eritrocitar mediu (VEM) sau Mean Corpuscular Volume (MCV)	Sânge integral / EDTA	0-30 zile	99 – 115 fl
		1-24 luni	72 – 88 fl
		2-9 ani	76 – 90 fl
		10-17 ani	78 – 95 fl
		18-99 ani	78 – 100 fl

Formula leucocitară			
Leucocite (WBC – white blood cells)	Sânge integral / EDTA	0-30 zile	9,1 – 34 x1000/mm^3
		1-24 luni	6 – 14 x1000/mm^3
		2-9 ani	4 – 12 x1000/mm^3
		10-17 ani	4 – 10,5 x1000/mm^3
		18-99 ani	4 – 10,5 x1000/mm^3
Mielocite	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	0 %
Neutrofile segmentate	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	54 – 62% (3000-5800/ mm^3)
Neutrofile nesegmentate	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	3 – 5% (150-400/mm^3)
Limfocite	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	25 – 33 % (1500-3000/mm^3)
Monocite	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	3 – 7 % (285 – 500/mm^3)
Eozinofile	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	1 – 3 % (50 – 250/mm^3)
Bazofile	Sânge integral / EDTA	Toate vârstele	0 – 0,75 % (15 – 50/mm^3)

Tabel 16.2. Valori de referință pentru analizele biochimice

Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă / Sex	Interval de referință
Bilirubina totală	Ser	Nou-născut	5 – 10 mg/dl
		1 lună - adult	< 1.0 mg/dl
Proteina C Reactivă	Ser	0 – 90 zile	0.08-1.58 mg/dl
		91 zile – 12 luni	0.08-1.12 mg/dl
		13 luni – 3 ani	0.08-1.12 mg/dl
		4 – 10 ani	0.06-0.79 mg/dl
		11 – 14 ani	0.08-0.76 mg/dl
		15 – 18 ani	0.04-0.79 mg/dl
Calciu ionic	Ser, plasmă, sânge integral / heparină	Nou născut <24 h	4,3 – 5,1 mg/dl
		24 – 48 h	4,0 – 4,7 mg/dl
		48 h – 19 ani	4,8 – 4,92 mg/dl
Calciu total	Ser	Nou născut <24 h	9,0 – 10,6 mg/dl
		24 – 48 h	7,0 – 12,0 mg/dl
		4 – 7 zile	9,0 – 10,9 mg/dl
		Copil	8,8 – 10,8 mg/dl
		Adolescent	8.4 – 10.2 mg/dl
Clor	Ser, plasmă	Toate vârstele	96 – 110 mmol/l
Creatinkinaza	Ser	5 – 8 ore	214 – 1.175 U/l
		24 – 33 ore	130 – 1.200 U/l
		72 – 100 ore	87 – 725 U/l
		3 zile – 19 ani	5 – 130 U/l
Creatinina	Ser, plasmă	0 – 4 ani	0.03-0.50 mg/dl
		4 – 7 ani	0.03-0.59 mg/dl

		7 – 10 ani	0.22-0.59 mg/dl
		10 – 14 ani	0.31-0.88 mg/dl
		>14 ani	0.50-1.06 mg/dl
Uree	Sânge	0-1 ani	< 41mg/dl
		1-18 ani	< 39 mg/dl
		18-60 ani	< 43 mg/dl
		60-90 ani	< 49 mg/dl
Glicemia	Ser	Prematur	20 – 60 mg/dl
		Nou-născut	30 – 60 mg/dl
		1 zi	40 – 60 mg/dl
		1 zi – 2 ani	50 – 90 mg/dl
		2 – 19 ani	60 – 100 mg/dl
γ-glutamil-transpeptidaza (GGT)	Ser	0 – 1 lună	13 – 147 U/l
		1 – 2 luni	12 – 123 U/l
		2 – 4 luni	8 – 90 U/l
		4 luni – 10 ani	5 – 32 U/l
		10 – 16 ani	5 – 24 U/l
Lactat dehidrogenaza	Ser	<1 an	170 – 580 U/l
		1 – 9 ani	150 – 500 U/l
		10 – 19 ani	120 – 330 U/l
Lipaza	Plasmă, ser	Toate vârstele	145 – 216 U/l
Magneziu	Plasmă / heparină	0 – 6 zile	1,2 – 2,6 mg/dl
		7 zile – 2 ani	1,6 – 2,6 mg/dl
		2 – 14 ani	1,5 – 2,3 mg/dl
Fosfataza alcalină	Ser	1 – 9 ani	145 – 420 U/l
		10 – 11 ani M	140 – 560 U/l
		12 – 13 ani M	200 – 495 U/l
		12 – 13 ani F	105 – 420 U/l
		14 – 15 ani M	130 – 525 U/l
		14 – 15 ani F	70 – 230 U/l
		16 -19 ani M	65 – 260 U/l
		16 -19 ani F	50 – 130 U/l
Fosfor	Ser, plasmă / Heparină	0 – 5 zile	4,8 – 8,2 mg/dl
		1 – 3 ani	3,8 – 6,5 mg/dl
		4 – 11 ani	3,7 – 5,6 mg/dl
		12 – 15 ani	2,9 – 5,4 mg/dl
		16 – 19 ani	2,7 – 4,7 mg/dl
Potasiu	Ser	0 – 1 săpt.	3,2 – 5,5 mmol/l
		1 săpt. – 1 lună	3,4 – 6,0 mmol/l
		1 – 6 luni	3,5 – 5,6 mmol/l
		6 luni – 1 an	3,5 – 6,1 mmol/l
		Peste 1 an	3,3 – 4,6 mmol/l
Proteine totale	Ser	Prematur	4.3 – 7.6 g/dl
		Nou-născut	4.6 – 7.4 g/dl
		1 – 7 ani	6.1 – 7.9 g/dl
		8 – 12 ani	6.4 – 8.1 g/dl
		13 – 19 ani	6.6 – 8.2 g/dl
Sodiu	Ser, plasmă / Heparină	Nou-născut	133 – 146 mmol/l

		Sugar	134 – 144 mmol/l
		Copil	134 – 143 mmol/l
		Adolescent	135 – 145 mmol/l
Acid uric	Ser	1 – 3 ani	1.8 – 5.0 mg/dl
		4 – 6 ani	2.2 – 4.7 mg/dl
		7 – 9 ani	2.0 – 5.0 mg/dl
		10 - 11 ani M	2.3 – 5.4 mg/dl
		10 – 11 ani F	3.0 – 4.7 mg/dl
		12 – 13 ani M	2.7 – 6.7 mg/dl
		14 – 15 ani M	2.4 – 7.8 mg/dl
		12 – 15 ani F	3.0 – 5.8 mg/dl
		16 – 19 ani M	4.0 – 8.6 mg/dl
		16 – 19 ani F	3.0 – 5.9 mg/dl

Tabel 16.3. Valori de referință pentru analizele biochimice (continuare)

Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă / Sex	Interval de referință
Alaninaminotransferaza (ALT) sau Transaminaza glutamică piruvică (TGP)	Ser	0 – 7 zile	6 – 40 U/l
		8 – 30 zile M	10 – 40 U/l
		8 – 30 zile F	8 – 32 U/l
		1 – 12 luni	12 – 45 U/l
		1 – 19 ani	5 – 45 U/l
Albumina	Plasmă	Prematur – 1 zi	1,8 – 3,0 g/dl
		La termen <6 zile	2,5 – 3,4 g/dl
		8 zile – 1 an	1,9 – 4,9 g/dl
		1 – 3 ani	3,4 – 4,2 g/dl
		4 – 19 ani	3,5-5,6 g/dl
Amoniac	Plasmă	Toate vârstele	11 – 35 µmol/l
Amilaza	Ser, plasmă	1 – 19 ani	30 – 100 U/l
Aspartataminotransferaza (AST) sau Transaminaza glutamică oxaloacetică (TGO)	Ser	0 – 7 zile M	35 – 100 U/l
		0 – 7 zile F	24-95 U/l
		8 – 30 zile	22-71 U/l
		1 – 12 luni	22-63 U/l
		1 – 3 ani	20-60 U/l
		3 – 9 ani	15-50 U/l
		10 – 15 ani	10-40 U/l
		16 – 19 ani M	15-45 U/l
		16 – 19 ani F	5-30 U/l
Bicarbonat (HCO_3)	Ser, plasmă	Toate vârstele	21-29 mmol/l

Tabel 16.4. Valori de referință pentru testele hematologice

Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă / Sex	Interval de referință
VSH	Sânge integral	Nou-născut	0 – 2 mm/h
		1 – 18 ani	3 – 13 mm/h
D-dimeri	Plasmă	Toate vârstele	<0.5 μg/mL
Factor IX	Plasmă / citrat de sodiu	< 7 zile	35-60%
		8 zile – 1 an	45-110%
		1 – 10 ani	60-100 %
		> 10 ani	70-120%
Factor VIII	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	50-150%
Factor von Willebrand	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	60-140%
Factor X	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	70- 130%
Factor XIII	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	80% -150%
Factorul II (protrombină)	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	80 – 130%
Factorul IX al coagulării	Plasmă / citrat de sodiu	< 7 zile	35-60%
		8 zile – 1 an	45-110%
		> 1 – 10 ani	60-100%
		> 10 ani	70-120%
Factorul V al coagulării	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	60 – 140%
Factorul VII al coagulării	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	70- 130%
Factorul XI	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	60% -150%
Factorul XII	Plasmă / citrat de sodiu	Toate vârstele	60% -150%
Fibrinogen	Plasmă / citrat de sodiu	0 – 1 an	160-390 mg/dl
		2 – 10 ani	140-360 mg/dl
		11 – 18 ani	160-390 mg/dl
Timp protrombină Quick	Sânge integral sau capilar	Toate vârstele	11-13 sec
Timp de sângerare	Sânge din capilare	Toate vârstele	1-4 minute
APTT	Sânge integral	Toate vârstele	<40 sec

Tabel 16.5. Valori de referință pentru testele endocrinologice

Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă / Sex		Interval de referință
ADH	Sânge	Toate vârstele		2-8 ng/mL
Hormon de creștere (hGH)	Sânge	Noi-născuți		15-40 ng/mL
		Copii		<20 ng/mL
		F	18-60 ani	<10 ng/mL
			>60 ani	1-14 ng/mL
		M	18-60 ani	<5 ng/mL
			>60 ani	0,4-10 ng/mL
Acid vanil-mandelic (AVM)	Urină	Copii		0,10-0,18 mg/kg/24h
		Adulți		1-11 mg/24h
Progesteron	Ser	Faza luteală		0,6-4,7 nmol/L
		Faza ovulatorie		2,4-9,4 nmol/L
		Faza luteală		5,3-86 nmol/L
		Postmenopauză		0,3-2,5 nmol/L
		Bărbați		0,7-4,3 nmol/L
Cortizol	Urină	1-10 ani		55-745 nmol/24h
		10-20 ani		138-1517 nmol/24h
		>20 ani		100-379 nmol/24h
	Sânge venos	Toate vârstele (orele 07-10)		172-497 nmol/L
		Toate vârstele (orele 16-20)		71,1-286 nmol/L
LH	Ser	M	0-1 luni	0,1-7,8 mUI/mL
			2-12 luni	0,1-0,4 mUI/mL
			1-5 ani	0,1-1,3 mUI/mL
			6-10 ani	0-1,4 mUI/mL
			11-13 ani	0,1-7,8 mUI/mL
			14-17 ani	1,3-9,8 mUI/mL
			adulți	1,7-8,6 mUI/mL
		F	0-1 luni	0,1-7,8 mUI/mL
			2-12 luni	0,1-0,4 mUI/mL
			1-5 ani	0-0,5 mUI/mL

			6-10 ani	0-3,1 mUI/mL
			11-13 ani	0-11,9 mUI/mL
			14-17 ani	1-95,6 mUI/mL
			adulți	1-95,6 mUI/mL
FSH	Ser	M	0-4 ani	0,2-2,8 mUI/mL
			5-10 ani	0,4-3,8 mUI/mL
			11-13 ani	0,4-4,6 mUI/mL
			14-17 ani	1,5-12,9 mUI/mL
			adulți	1,5-12,4 mUI/mL
		F	0-4 ani	0,2-11,1 mUI/mL
			5-10 ani	0,3-11,1 mUI/mL
			11-13 ani	2,1-11,1 mUI/mL
			14-17 ani	1,7-21,5 mUI/mL
			adulți	1,7-21,5 mUI/mL
TSH	Sânge	0-6 zile		0,7-15,2 uUI/mL
		6 zile – 3 luni		0,72-11 uUI/mL
		3-12 luni		0,73-8,35 uUI/mL
		1-6 ani		0,7-5,97 uUI/mL
		6-11ani		0,6-4,84 uUI/mL
		11-20 ani		0,51-4,30 uUI/mL
		adulți		0,27-4,20 uUI/mL
T4	Sânge	0-6 zile		64,9-239 nmol/L
		6 zile – 3 luni		69,6-219 nmol/L
		3-12 luni		73-206 nmol/L
		1-6 ani		76,6-189 nmol/L
		6-11ani		77,1-178 nmol/L
		11-20 ani		76,1-170 nmol/L
		adulți		66,0-181 nmol/L
Prolactină	Sânge	M	1-30 zile	<1720 uUI/mL
			1-12 luni	<610 uUI/mL
			1-3 ani	<280 uUI/mL

			4-6 ani	<360 uUI/mL
			7-9 ani	<250 uUI/mL
			10-12 ani	<280 uUI/mL
			13-15 ani	<360 uUI/mL
			16-18 ani	<320 uUI/mL
			adulți	98-456 uUI/mL
		F	1-30 zile	<2010 uUI/mL
			1-12 luni	<640 uUI/mL
			1-3 ani	<360 uUI/mL
			4-6 ani	<280 uUI/mL
			7-9 ani	<280 uUI/mL
			10-12 ani	<210 uUI/mL
			13-15 ani	<300 uUI/mL
			16-18 ani	<380 uUI/mL
			adulți	127-637 uUI/mL

Tabel 16.6. Valori de referință pentru investigații imunologice

IgA	Ser	0-1 ani	0-83 mg/dL
		1-3 ani	20-100 mg/dL
		4-6 ani	27-195 mg/dL
		7-9 ani	34-305 mg/dL
		10-11 ani	53-204 mg/dL
		12-13 ani	58-358 mg/dL
		14-15 ani	47-249 mg/dL
		16-19 ani	61-348 mg/dL
		adulți	70-400 mg/dL
IgG1	Ser	0-1 ani	140-620 mg/dL
		1-1,5 ani	170-650 mg/dL
		1,5-2 ani	220-720 mg/dL
		2-3 ani	240-780 mg/dL
		3-4 ani	270-810 mg/dL
		4-6 ani	300-840 mg/dL
		6-9 ani	350-910 mg/dL
		9-12 ani	370-930 mg/dL
		12-18 ani	370-910 mg/dL
		adulți	280-800 mg/dL
IgG2	Ser	0-1 ani	41-130 mg/dL
		1-1,5 ani	40-140 mg/dL
		1,5-2 ani	50-180 mg/dL
		2-3 ani	55-200 mg/dL
		3-4 ani	65-220 mg/dL
		4-6 ani	70-255 mg/dL

IgG3	Ser	6-9 ani	85-330 mg/dL
		9-12 ani	100-400 mg/dL
		12-18 ani	110-485 mg/dL
		adulți	120-570 mg/dL
		0-1 ani	11-85 mg/dL
		1-1,5 ani	12-87 mg/dL
		1,5-2 ani	14-91 mg/dL
		2-3 ani	15-93 mg/dL
		3-4 ani	16-96 mg/dL
		4-6 ani	17-97 mg/dL
		6-9 ani	20-104 mg/dL
		9-12 ani	22-109 mg/dL
		12-18 ani	24-116 mg/dL
		adulți	24-125 mg/dL
IgG4	Ser	0-1 ani	<0.8 mg/dL
		1-1,5 ani	<30 mg/dL
		1,5-2 ani	<41 mg/dL
		2-3 ani	<69 mg/dL
		3-4 ani	1-94 mg/dL
		4-6 ani	2-120 mg/dL
		6-9 ani	3-160 mg/dL
		9-12 ani	4-190 mg/dL
		12-18 ani	5-200 mg/dL
		adulți	5-130 mg/dL
IgD	Ser	Toate vârstele	<100 UI/mL
IgE	Sânge	0-1 ani	<15 UI/mL
		1-5 ani	<60 UI/mL
		6-9 ani	<90 UI/mL
		10-15 ani	<200 UI/mL
		adulți	<100 UI/mL
IgM	Ser	0-1 ani	0-145 mg/dL
		1-3 ani	19-146 mg/dL
		4-6 ani	24-210 mg/dL
		7-9 ani	31-208 mg/dL
		10-11 ani	31-179 mg/dL
		12-13 ani	35-239 mg/dL
		14-15 ani	15-188 mg/dL
		16-19 ani	23-259 mg/dL
		adulți	40-230 mg/dL
Ac anti-nucleari (ANA)	Ser	Toate vârstele	< 0.7: negativ 0.7-1: echivoc >1: pozitiv
Ac anti-mitocondriali (AMA)	Ser	Toate vârstele	≤ 20 AU/mL: negativ 20.1 – 24.9 AU/mL: echivoc ≥ 25 U/mL: pozitiv
Ac anticardiolipinici IgM	Ser	Toate vârstele	Negativ: < 13 MPL/mL

			Echivoc: 13-14.9 MPL/mL Slab pozitiv: 15-39.9 MPL/mL Pozitiv: 40-79.9 MPL/mL Intens pozitiv: ≥ 80 MPL/mL
Ac anticardiolipinici IgG	Ser	Toate vârstele	Negativ: < 20 GPL/mL Slab pozitiv: 20-39.9 GPL/mL Pozitiv: 40-79.9 GPL/mL Intens pozitiv: ≥ 80 GPL/mL
Ac anti-histone	Ser	Toate vârstele	< 20E/mL
Ac anti-SS-A (Ro)	Ser	Toate vârstele	<7 U/mL: negativ 7-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Ac anti-SS-B (La)	Ser	Toate vârstele	<7 U/mL: negativ 7-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Ac anti-Sm	Ser	Toate vârstele	<5 U/mL: negativ 5-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Ac anti-U1RNP	Ser	Toate vârstele	<5 U/mL: negativ 5-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Ac anti-ADNdc	Ser	Toate vârstele	<100 UI/mL: negativ >100 UI/mL: pozitiv
Ac anti-centromer	Ser	Toate vârstele	<7 U/mL: negativ 7-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Ac anti-CCP	Ser	Toate vârstele	<7 U/mL: negativ 7-10 U/mL: echivoc >10 U/mL: pozitiv
Factor reumatoid (IgM)	Ser	Toate vârstele	<20 UI/mL
Factor reumatoid (IgA)	Ser	Toate vârstele	<20 UI/mL
Complexe Imune Circulante	Ser	Toate vârstele	<20 R.U./mL

În diagnosticarea polimiozitiei, pe lângă investigații paraclinice standard care pot identifica prezența unui sindrom inflamator (VSH, CRP), se poate recurge la realizarea unui profil imunologic prin determinarea titrului anticorpilor împotriva următoarelor structuri: Mi-2α, Mi-2β, TIF-1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl70, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ.

Similar, în diagnosticarea bolilor autoimune hepatice se poate determina titrul anticorpilor pentru: AMA-M2, M2-3E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SS-A, Ro-52, Scl-70, CENP-A, CENP-B, PGDH.

Tabel 16.7. Examen sumar de urină

Nume test	Specimen / Mediu de recoltare	Vârstă	Interval de referință
Volum	Urină	Nou-născut	30-60 mL/24 h
		1-3 ani	500-600 mL/24 h
		3-5 ani	600-700 mL/24 h
		5-8 ani	650-1000 mL/24 h
		8-14 ani	800-1400 mL/24 h
		>14 ani	1000-1600 mL/24 h
pH	Urină	Toate vârstele	4,8-7,4
Densitate	Urină	Toate vârstele	1015-1025 g/cm3
Leucocite	Urină	Toate vârstele	<3/camp vizual
Hematii	Urină	Toate vârstele	<4/camp vizual
Corpi cetonici	Urină	Toate vârstele	absent
Urobilinogen	Urină	Toate vârstele	absent
Bilirubină	Urină	Toate vârstele	absent
Nitriți	Urină	Toate vârstele	absent
Proteine	Urină	Toate vârstele	<10mg/dL

Testul de toleranță la glucoză per os (TTGO) urmăreste modificarea glicemiei la 2 ore după administrarea unei cantități de 75 g glucoză per os. Valori repetate de peste 126 mg/dL a glicemiei bazale la începutul TTGO stabilesc diagnosticul de diabet zaharat, în timp ce intervalul 100-126 mg/dL definește o glicemie bazală modificată. La finalul celor 120 minute, valoarea normală a glicemiei este sub 140 mg/dL, iar valori de peste 200 mg/dL stabilesc diagnosticul de diabet zaharat, intervalul 140-200 mg/dL definând o stare de intoleranță la glucoză.

Hemoglobina glicozilată HbA1c reprezintă cea mai importantă fracțiune din hemoglobina glicată (75-80%) fiind glicată ireversibil la nivelul lanțurilor β. Nivelul seric al HbA1c este direct proporțional cu media glicemiilor din ultimele 2-3 luni, valorile normale fiind cuprinse în intervalul 4,8-5,6%. O valoare de peste 6,5% stabileste diagnosticul de diabet zaharat. HbA1c este utilizată mai ales în monitorizarea diabetului zaharat, fiind considerată ca țintă terapeutică o valoare de 6,5-7%. Glicemia medie (eAG) din ultimele luni poate fi estimată prin intermediul formulei: eAG (mg/dL) = 28.7 x HbA1c-46.7

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Brinkworth RSA, Whitman E, Nazeren H. Establishment of paediatric biochemical reference ranges. *Ann Clin Biochem* 2004;41:321–9.
2. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 1):8–17.
3. Chan M, Aytekin M, Adeli K. Paediatric reference intervals for 14 chemistries and immunoassays on the Roche Cobas 6000 System. Clin Chem 2008;54 (Suppl. 6):E115.
4. Chan M, Quinn F, Preston N, Ravalico T, Armbruster D, Adeli K. Paediatric reference intervals for 14 chemistries and immunoassays on the Abbott Architect ci8200 System. *Clin Chem* 2008;54(Suppl. 6):E114.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—third edition* CLSI document C28-A3; 2008.
6. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006;39(6):600–5.
7. Dobreanu, M Metabolismul proteinelor în *Biochimie clinica*. *Implicații practice,* University Press, Romania, Ed. 2006, 133-150.
8. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Alvarez-Funes V, Güell-Miró R, Castiñeiras-Lacambra MJ. Multicentric reference values: shared reference limits. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(9):715–8.
9. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Gomà-Llongueras M, et al. Regional reference values for some quantities measured with the ADVIA Centaur analyser. A model of co-operation between the in vitro diagnostic industry and clinical laboratories. *Clin Chem Lab* Med 2001;39 (2):166–9.
10. Fischbach F, *Immunodiagnostic studies. In A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 2009, 607-610.
11. Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem* 2005;51(9):1738–42.
12. Frances Fischbach. Chemistry studies. In A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 2009, 355-359.
13. Ghoshal A, Soldin S: Evaluation of the Dade Behring dimension R × L: integrated chemistry system, pediatric reference ranges, *Clin Chim Acta* 331:135–146, 2003.
14. Gillard BK, Simbala JA, Goodglick L: Reference intervals for amylase isoenzymes in serum and plasma of infants and children, *Clin Chem* 29:1119–1123, 1983.
15. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36(2):265–70.
16. Helmut R. Henrichs. HbA1c -Glycated Hemoglobin and Diabetes Mellitus, 1st edition, Bremen: UNI-MED, 2009.
17. Horn PS, Pesce AJ. *Reference intervals. A user's guide*. Washington, DC: AACC Press; 2005.
18. Knight JA, Haymond RE: γ-Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease, *Clin Chem* 27:48–51, 1981.
19. Lepage N, Li D, Kavsak PA, et al. Incomplete pediatric reference intervals for the management of patients with inborn errors of metabolism. *Clin Biochem* 2006;39(6):595–9.
20. Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer, *Clin Chem* 34:1622–1625, 1988.
21. Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer, *Clin Chem* 34:1618– 1621, 1988.
22. Mansoub S, Chan MK, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2006;39(6):569–87.

23. Rustad P, Felding P, Franzson L, et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest 2004*;64(4):271–84.
24. Soldin SJ, Brugnara C, Wong ED, editors: *Pediatric reference intervals*, ed 5, Washington, DC, 2005, American Association for Clinical Chemistry.
25. Wallach J, *Analize de sange. in Interpretarea testelor de diagnostic*. Editura Științelor Medicale, Romania, 7 Ed., 2001, 49-121.